

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

腎機能低下患者に対する
薬物療法の適正化に関する研究

鈴木 大介

2017 年

腎機能低下患者における薬物療法の適正化に関する研究

目次

緒論	1
----	---

第1章 腹膜透析患者における出口部感染症に対するセファレキシンの投与量に関する研究

第1節 緒言	6
第2節 方法	7
第3節 結果	8
第4節 考察	12

第2章 重症腎機能低下患者における *Clostridium difficile* 関連下痢症に対するメトロニダゾールの投与量に関する研究

第1節 緒言	14
第2節 方法	14
第3節 結果	16
第4節 考察	19

第3章 血液透析患者におけるセベラマー塩酸塩から炭酸ランタンへの切り替えによる消化器症状の経時的変化に関する研究

第1節 緒言	21
第2節 方法	22
第3節 結果	23
第4節 考察	29

第4章 血液透析患者における既存リン吸着剤とスクロオキシ水酸化鉄併用
による臨床効果と消化器症状に関する研究

第1節	緒言	31
第2節	方法	32
第3節	結果	33
第4節	考察	40

総括	42
----	----

謝辞	44
----	----

略語	45
----	----

引用文献	46
------	----

緒論

本邦における透析患者数は年々増加を続け、現在では 32 万人を超えている（**Table 1**）。現在の透析導入の原因となる疾患で最も多いのは糖尿病であり、本邦における糖尿病を強く疑われる患者数に変化が認められないこと（**Fig. 1**）、また加齢と高血症を主因とした腎硬化症が増加していることから（**Table 2**）、今後も透析患者数は増加することが予想される。

Table 1. Change in the number of dialysis patients in Japan (Quoted from reference 1)

西暦年	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
年度末透析人口	154,413	167,192	175,988	185,322	197,213	206,134	219,183	229,538	237,710	248,166
年間導入患者数	26,398	28,409	28,870	29,641	31,483	32,018	33,243	33,710	33,966	35,084
年間死亡者数	14,406	15,174	16,102	16,687	18,524	18,938	19,850	20,614	21,672	22,715
人口 100 万人対患者数	1,229.7	1,328.4	1,394.9	1,465.2	1,556.7	1,624.1	1,721.9	1,801.2	1,862.7	1,943.5
施設調査用紙回収率* (%)	99.8	99.8	99.7	99.7	99.7	99.9	99.0	99.6	99.1	98.7
西暦年	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
年度末透析人口	257,765	264,473	275,242	283,421	290,661	298,252	304,856	310,007	314,438	320,448
年間導入患者数	36,063	36,373	36,934	38,180	37,566	37,512	38,613	38,055	38,095	38,327
年間死亡者数	23,983	24,034	25,253	27,266	27,646	28,882	30,743	30,710	30,751	30,707
人口 100 万人対患者数	2,017.6	2,069.9	2,154.2	2,219.6	2,279.5	2,329.1	2,385.4	2,431.2	2,470.1	2,517.3
施設調査用紙回収率* (%)	98.9	98.4	98.9	99.0	98.5	98.6	99.0	99.0	98.7	99.2

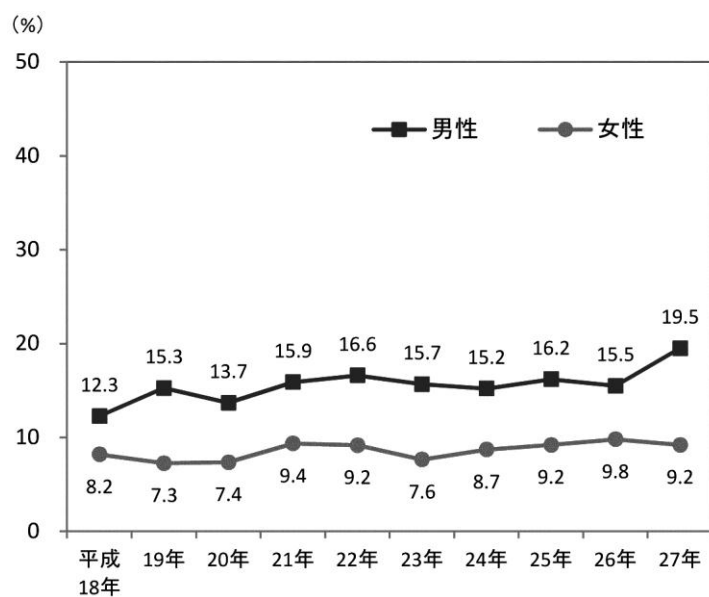


Fig. 1. Annual trend of people suspected of diabetes (「平成 27 年国民健康・栄養調査の結果」 より)

Table 2. Major diseases leading to dialysis introduction (%) (Quoted from reference 1)

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
糖尿病性腎症	29.9	30.7	31.9	33.1	33.9	35.7	36.2	36.6	38.1	39.1	41.0
慢性糸球体腎炎	41.4	40.5	39.4	38.9	36.6	35.0	33.6	32.5	32.4	31.9	29.1
腎硬化症	6.2	6.1	6.3	6.4	6.8	6.7	7.0	7.6	7.6	7.8	8.5
多発性嚢胞腎	2.6	2.5	2.4	2.5	2.4	2.4	2.2	2.4	2.3	2.4	2.3
急速進行性糸球体腎炎	0.8	0.8	0.8	0.8	1.1	0.9	0.9	1.0	1.0	1.1	1.2
SLE 腎炎	1.2	1.2	1.1	1.3	1.0	1.1	1.2	0.9	1.0	0.9	0.7
慢性腎盂腎炎	1.1	1.4	1.2	1.1	1.2	1.1	1.1	1.0	1.1	0.9	1.0
不明	3.3	3.9	4.5	5.0	5.5	5.6	6.1	7.6	9.0	8.4	8.8
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
糖尿病性腎症	41.3	42.0	42.9	43.4	43.3	44.5	43.6	44.3	44.2	43.8	43.5
慢性糸球体腎炎	28.1	27.4	25.6	23.8	22.8	21.9	21.0	20.2	19.4	18.8	17.8
腎硬化症	8.8	9.0	9.4	10.0	10.6	10.7	11.7	11.8	12.3	13.1	14.2
多発性嚢胞腎	2.7	2.3	2.4	2.3	2.5	2.3	2.4	2.5	2.5	2.5	2.7
急速進行性糸球体腎炎	1.1	1.1	1.2	1.3	1.2	1.2	1.2	1.3	1.3	1.4	1.4
SLE 腎炎	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7
慢性腎盂腎炎	0.9	1.0	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8	0.7	0.8	0.8	0.7
不明	9.3	9.5	9.9	10.2	10.6	10.7	10.7	10.9	11.0	11.3	11.3

現状の透析医療は、平均年齢、導入年齢が上がってきているため全体の平均余命は延長していないが、ダイアライザーの改良、自宅透析などの導入などにより生命予後は改善している¹⁾。それに伴い透析患者の様々な合併症も増加しており、それに対する薬物療法も必要となっている。

現状の透析患者の薬物療法には様々な問題がある。透析患者の多くは腎機能が廃絶しており、尿の出ない無尿状態である。薬物療法において腎臓はその排泄経路として重要であり、腎機能が廃絶した透析患者に腎排泄寄与率の高い薬剤を投与する場合、排泄遅延による薬剤の蓄積が副作用のリスクとなる。そのため個々の患者の腎機能に応じて腎排泄寄与率の高い薬剤では投与量、投与間隔の調節が必要である。実際に透析患者へ腎排泄寄与率の高い薬剤を投与する場合、その投与量などは添付文書や各種ガイドライン、書籍などが参考となるが、その根拠となるデータは薬物動態パラメーターからの推測値である場合もある (**Fig. 2**)。また、実際に薬物動態パラメーターを腎機能低下患者から実測された場合であったとしても非常に少数例での実測値である場合が多い (**Fig. 3**)。さらに、血中濃度のみで評価されているものがほとんどであり、実際に薬理効果を検討されたものは少ない。そのため安全性が優先され、本来得られるはずの薬理効果が得られていない可能性もある。また、参照する文献によりその記載内容が異なる場合があり、特に抗菌剤などは海外の文献による推奨投与量が本邦で推奨される投与量と比較して高

用量となる場合が多く、何を参照したかによって投与量が異なる可能性がある。それらの背景から日本人の透析患者における臨床効果をアウトカムとした薬物投与量の設計が望まれている。

ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。〔薬物動態〕の項参照]

神経障害性疼痛

クレアチニン クリアランス (mL/min)	≥60	≥30-＜60	≥15-＜30	＜15	血液透析 後の補充 用量 ^{注)}
1日投与量	150～600 mg	75～300 mg	25～150 mg	25～75 mg	
初期用量	1回75 mg 1日2回	1回25 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回 もしくは2回 又は 1回50 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回	25又は 50 mg
維持量	1回150 mg 1日2回	1回50 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回	1回25又は50 mg 1日1回	50又は 75 mg
最高投与量	1回300 mg 1日2回	1回100 mg 1日3回 又は 1回150 mg 1日2回	1回75 mg 1日2回 又は 1回150 mg 1日1回	1回75 mg 1日1回	100又は 150 mg

注：2日に1回、本剤投与6時間後から4時間血液透析を実施した場合のシミュレーション結果に基づく。

Fig. 2. Package insert from Lyrica[®] (ファイザー株式会社, リリカカプセル[®]75 mg 添付文書, 2017 年版)

薬物動態 パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CL _{CR} (mL/min/1.73m ²)	≥80	50-＜80	30-＜50	＜30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
t _{max} (h)	0.5 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
t _{1/2} (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m ²)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL _R (mL/min/1.73m ²)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C _{max} (μg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
t _{max} (h)	5.0 (2.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)	12.0 (8.0-12.0)	24.0 (12.0-24.0)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
t _{1/2} (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
CL _R (mL/min/1.73m ²)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、t_{max}及びucb L057のt_{1/2}は中央値(最小値-最大値)

CL/F：見かけの全身クリアランス CL_R：腎クリアランス

Fig. 3. Package insert from E Keppra[®] (大塚製薬株式会社, イーケプラ[®]錠 250 mg 添付文書, 2017 年版)

平成 22 年 4 月 30 日付で厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」が発出され、多種多様な医療スタッフが、各々の高い専門性を前提とし、目的と情報を共有し、業務を分担するとともに互いに連携・補完し合い、患者の状況に的確に対応した医療を提供する「チーム医療」を推進している。その通知に対して日本病院薬剤師会は薬剤師を積極的に活用することが可能な業務の具体例として透析患者のミネラル代謝異常（Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder：CKD-MBD）の対応を挙げている。具体的には「医師と薬剤師等が協働して患者に適した透析管理プロトコルを作成し、薬剤師は定期的に行われる血液検査のデータによりプロトコルに従って薬剤の増減や検査オーダの追加を協働で行う」としている（Fig. 4）。

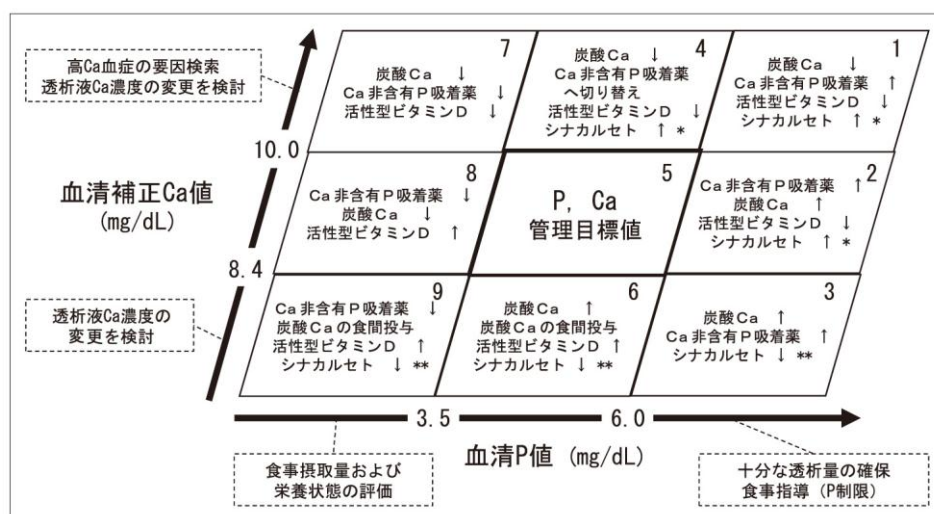


Fig. 4. Control of phosphorus and calcium during treatment (Quoted from reference 2)

透析患者において高リン血症はその予後と関連する。高リン血症の改善には、透析量の増加、食事由来のリンの摂取制限、そしてリン吸着剤の内服がある。透析量の増加には透析時間の延長などが必要であるが、患者からの同意を得ることが難しい場合があり、食事由来のリンの摂取制限は、より厳格な食事制限を継続して行っていく難しさがある。そのためリン吸着剤の使用に頼らざるを得ない状況も珍しくない。リン吸着剤の内服は長期におよび、しばしばコンプライアンスや便秘をはじめとした消化器症状が問題となる。血液透析患者は、便秘の有病率が腎機能正常者と比較して高い³⁾。その原因としてカリウム摂取制限による食物繊維摂取量不足や、水分制限、運動量減少に

よる腸管蠕動運動の低下などさまざまな要因が考えられている³⁾。その中で高リン血症治療薬であるリン吸着剤も便秘の原因となる。また、便秘に対して多くの透析患者が下剤を服用している現状があり、服薬錠数の増加がコンプライアンスの低下に影響を与え、服薬錠数の増加、コンプライアンスの低下、それに伴う血清リン値の上昇によるリン吸着剤の増加、という負のスパイラルをまねいている。それらの問題を解決し、継続して高リン血症を改善するために適切なリン吸着剤の選択を行う必要がある。

本研究は、愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院（当院）での臨床成績に基づき、腎機能低下患者の薬物療法の適正化を目的として行った。腎機能低下患者に対する薬物療法として、そのアウトカムに着目し、第1章では腹膜透析患者のカテーテル出口部感染症に対するセファレキシンについて海外で推奨されている投与量での安全性と有効性を明らかにした。第2章では、重症腎機能低下患者における *Clostridium difficile* 関連下痢症（*Clostridium difficile* associated diarrhea : CDAD）に対してメトロニダゾールを減量して投与することの影響を明らかにした。リン吸着剤を継続して内服していくための適正な薬剤選択を目的として、第3章では血液透析患者における高リン血症に対してセベラマー塩酸塩から炭酸ランタンへ変更することは消化器症状にどのような影響を与えるか明らかにした。第4章では、既存のリン吸着剤ではコントロール困難な高リン血症を有する血液透析患者に対してスクロオキシ水酸化鉄を追加することによる有効性と消化器症状の変化を明らかにした。

以上の結果について、本論文では4章にわたり詳述する。

第 1 章

腹膜透析患者における出口部感染症に対するセファレキシンの投与量に関する研究

第 1 節 緒言

腹膜透析は本邦の血液浄化療法の 2.9%を占める腎代替療法である¹⁾。腹膜透析において透析液を腹腔内へ注入するために必要なカテーテルの出口部に起きた感染症を出口部感染症という。出口部感染症および腹膜炎は腹膜透析における重要な合併症であり、腹膜透析の継続可否に影響を与える。本邦において腹膜透析患者における出口部感染症に対する標準的な治療法は示されておらず、その治療方法は各施設に委ねられている。国際的には国際腹膜透析学会（International Society for Peritoneal Dialysis : ISPD）がガイドラインを発表しており⁴⁾、抗菌剤の経口投与はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を除き腹腔内投与と同等の効果があるとされている。出口部感染症の主な起炎菌は表皮に存在する黄色ブドウ球菌をはじめとしたグラム陽性球菌であり、前述のガイドラインでは経口のペニシリナーゼ耐性ペニシリンもしくはセファレキシンを第 1 選択薬に挙げているが、本邦では前者が発売されていないため実質的にセファレキシンが第 1 選択薬となる。抗菌薬治療は出口部が完全に正常化するまで継続し、最低でも 2 週間は治療を継続することを推奨している。セファレキシンの投与量については 1 回 500 mg を 1 日 2～3 回投与と記載されており、本邦でよく用いられる腎機能低下患者への薬剤投与に関するガイドラインに記載のある 1 回 250 mg を 1 日 2～3 回投与と比して高用量である⁵⁻⁶⁾。

セファレキシンは経口投与が可能な第 1 世代セフェム系抗菌剤である。その作用機序は細菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌作用を発揮する。セファレキシンの薬物動態としては、バイオアベイラビリティが 99%、尿中未変化体排泄率は 90% 以上であり、腎排泄寄与率の高い薬剤である⁷⁾。腎機能低下患者における薬物動態の検討では、糸球体濾過速度の低下に伴い最高血中濃度、最高血中濃度到達時間は高値を示す⁸⁾。そのため腎機能低下患者では投与量の減量が推奨される。

当院では腹膜透析患者の出口部感染症に対してセファレキシンの治療に関しては ISPD が推奨する投与量で行ってきたが、ISPD の推奨投与量に対す

る日本人の腹膜透析患者における安全性および有効性は不明である。本研究では、腹膜透析患者の出口部感染症においてセファレキシンがISPDによる推奨投与量である1回500 mgを1日2回経口投与された患者を後方視的に調査し、その安全性と有効性について検討した。

第2節 方法

1. 調査対象

調査期間は2013年1月1日～2014年12月31日までの2年間とした。対象は、当院外来通院患者でトンネル感染に至っていない局所の出口部感染症と診断され、調査期間内にセファレキシンを1回500 mg、1日2回経口投与が開始された腹膜透析患者とした。出口部感染の診断は「挿入部に膿、発赤または腫脹があり、透析と関連しない他の部位に明らかな感染がなくカフまでの感染で限局していて血流感染に至っていないこと」という日本透析医学会の基準を基にした⁹⁾。除外基準としてセファレキシンを投与開始後滲出液から得られた培養結果によりセファレキシンに感受性のない細菌が検出された患者は除外した。また、投与開始前後3ヶ月以内に後述する残存腎機能の評価が行われていなかった患者も除外した。前回投与終了後4週間が経過し投与されたものはそれぞれをカウントした。

2. 調査方法

①患者背景因子

患者背景因子として年齢、性別、投与開始時の体重、セファレキシンの投与期間、腹膜透析歴、腹膜透析の種類、腹膜透析に至った原疾患、培養結果から得られた臨床分離株、投与開始時の白血球数（WBC）、好中球数、血清クレアチニン値（Cr）、血清アルブミン値（Alb）、肝機能の副作用の指標としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、炎症反応の指標としてC反応性タンパク（CRP）を電子カルテより後方視的に調査した。臨床検査値は、治療開始前直近3日間、治療終了後2週間以内での採血結果とした。また、セファレキシンの薬物動態へ影響を与える併用薬として報告のあるアムロジピン¹⁰⁾、プロトンポンプ阻害薬¹¹⁾、H₂受容体拮抗薬¹¹⁾、亜鉛製剤¹²⁾、メトホルミン¹³⁾の併用の有無についても調査した。

また、対象患者の残存腎機能进行评估するためセファレキシン投与前後3ヶ月

月以内に残存腎機能による尿素の標準透析量（Renal-Kt/V：R-Kt/V）と腹膜透析による尿素の標準透析量（Peritoneal dialysis-Kt/V：P-Kt/V）、1週間あたりの残存腎機能によるクレアチニンクリアランス（Renal-creatinine clearance：R-CCr）と腹膜透析によるクレアチニンクリアランス（Peritoneal dialysis-creatinine clearance：P-CCr）も調査した。

②治療効果のアウトカム

治療効果のアウトカム評価は治療有効率にて行った。治療が有効であったかは、出口部からの膿性の滲出液の消失に加えて主治医の主観的な評価をカルテ記載より調査し、セファレキシン投与終了をもって有効とした。治療有効率は、治療有効症例数を全投与機会数で除して算出した。治療失敗は、主治医により無効と判断され他の抗菌剤に変更になったもの、腹膜炎まで進展したものとした。

③安全性評価

安全性の評価は、日本化学療法学会抗微生物薬安全性評価基準検討委員会の報告¹⁴⁾に基づく有害事象の有無と診療録にセファレキシン投与期間中に主治医がセファレキシンによる副作用であると明記した内容について調査した。また、WBC、好中球数、血小板数、AST、ALT、CRPについてはセファレキシン投与前値と投与終了後の値を調査した。副作用についてはCommon Terminology Criteria for Adverse Events v4.0（CTCAE）を用いてグレード評価を行った。

3. 統計解析

連続変数は、すべて $\text{mean} \pm \text{SD}$ にて示した。臨床検査値の治療前後の比較は $\text{paired } t\text{-test}$ を用いた。統計解析ソフトは SPSS Ver.21.0J を用い、 $P < 0.05$ をもって統計学的に有意な差とした。

4. 倫理的配慮

本研究は、当院倫理審査委員会の承認を得て、個人情報保護に十分配慮して行った（承認番号：271218-06）。

第3節 結果

1. 患者背景

調査期間において出口部感染症に対してセファレキシンが投与された患者は18名投与機会32回であった。全例で他の抗菌剤の併用はなく、セファ

レキシシ単剤で投与されていた。この中で投与開始後セファレキシシに感受性のない細菌が検出された患者 4 名投与機会 5 回を除外した。次に投与前後 3 ヶ月以内に残存腎機能が評価されていなかった患者 1 名投与機会 7 回を除外し、最終的に患者 13 名投与機会 20 回を解析対象とした。対象患者で前回投与終了後 4 週間が経過せずにセファレキシシを投与されたものはいなかった。対象患者の背景を **Table 3** に示す。

Table 3. Baselines characteristics of patients with exit site infection

Total number of patients	13
Total number of opportunity of administration	20
Age, mean±SD	55.9±14.1
Sex (male / female)	6 / 7
Body weight (kg) , mean±SD	65.4±18.6
Administration period of CEX (days) , mean±SD	20.1±8.7
Duration of peritoneal dialysis (month) , mean±SD	12.4±12.0
Method of peritoneal dialysis	
Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis	1 (7.6)
Automated Peritoneal Dialysis	12 (92.3)
Laboratory value	
Serum creatinine (mg/dL) , mean±SD	10.0±2.6
Serum albumin (g/dL) , mean±SD	3.4±0.4
Primary disease	
Diabetic nephropathy	6 (46.1)
Nephrosclerosis	3 (23.0)
Immunoglobulin A nephropathy	1 (7.6)
Chronic nephritis	1 (7.6)
Sarcoidosis	1 (7.6)
Drug-induced renal dysfunction	1 (7.6)
Concomitant drug	
Amlodipine	2 (10.0)
Proton pump inhibitor	8 (40.0)
Histamine H ₂ -receptor antagonist	0
Polaprezinc	0

Data provided are the number (%) of patients, unless otherwise indicated.

CEX : cefalexin

腹膜透析に至った原疾患としては糖尿病性腎症が最も多く、セファレキシシの平均投与期間は 20.1 ± 8.7 日であった。全例で 14 日以上投与が行われていた。また、培養結果から得られた臨床分離株について **Table 4** に示す。全対象機会に培養検査が行われており、その半数弱で起炎菌は同定されていなかった。同定されたものではメチシリン感受性黄色ブドウ球菌が最多で検出されていた。メチシリン感受性黄色ブドウ球菌の全株と *Proteus mirabilis* に対するセファゾリンの最小発育阻止濃度は $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下であり、group B

Streptococcus に対するベンジルペニシリンの最小発育阻止濃度は 0.06 μg / mL 以下であった。

Table 4. Clinical isolates of this study

<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	7
<i>Corynebacterium</i> sp	2
Group B <i>Streptococcus</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
unknown	9

MSSA : methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

対象患者の R-Kt/V と P-Kt/V、1 週間あたりの R-CCr と P-CCr と各患者の詳細を **Table 5** に示す。平均年齢は 55.9 ± 14.1 歳、平均体重は 65.4 ± 18.6 kg、平均腹膜透析歴は 12.4 ± 12.0 ヶ月であった。腹膜透析の種類は、患者番号 3 のみ Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) を行っており、それ以外の患者は Automated Peritoneal Dialysis (APD) で行っていた。患者毎でばらつきはあるものの、半数以上の患者で R-Kt/V と P-Kt/V を合計した total Kt/V は 1.7 以上を示していた。併用薬としては患者番号 2、5、6、7、8、13 でプロトンポンプ阻害薬を併用しており、患者番号 1 においてアムロジピンを併用していた。

腹膜透析の局所管理は感染管理において重要であり、本研究期間中において全例で外来受診時に看護師により個別指導が行われていた。当院の指導方法は出口部ケアには消毒薬を使用せず、ぬるま湯の水道水を使用し、霧吹きと市販の泡タイプのせっけんで出口部を洗浄するように指導されていた。入浴に関しても全例で非感染時にはオープン入浴、セファレキシン投与期間中はクローズ入浴で行われていた。また、全例でカテーテルのチューブ交換を半年毎で交換されており、感染により交換に至った症例は認められなかった。

2. 治療効果

対象患者での治療効果としては主治医により無効と判断され抗菌剤の変更となった患者が 1 名（患者番号 8）あり、有効率は 95.0%であった。失敗例の患者は臨床分離株として *Corynebacterium striatum* が同定されており、そのベンジルペニシリンに対する最小発育阻止濃度が 0.06 μg / mL 以下であった。本期間中に出口部感染より腹膜炎に進展した患者は認められなかった。

Table 5. Details of patients receiving cephalexin and assessment of residual renal function

Patients number	Sex	BW (kg)	Administrati on period of CEX (days)	R-Kt/V	P-Kt/V	Total Kt/V	R-CCr (mL/min)	P-CCr (mL/min)	Total CCr (mL/min)
1-1	F	37.0	14	1.30	1.22	2.52	70.9	14.3	85.2
1-2		37.3	14						
2	F	37.8	14	0.54	0.98	1.52	21.3	24.0	45.3
3	F	43.4	28	1.11	1.07	2.18	40.1	34.7	74.8
4	M	52.3	28	0.11	1.58	1.69	4.2	36.0	40.2
5	F	53.5	14	0.41	1.48	1.89	17.6	29.0	46.6
6	M	54.8	28	0.92	1.38	2.30	38.4	28.8	67.2
7	M	61.0	21	1.20	0.93	2.13	64.2	21.0	85.2
8	F	64.8	14	0.74	1.08	1.82	33.2	16.5	49.7
9-1	F	65.0	42	0.12	1.45	1.57	4.2	29.7	33.9
9-2		65.0	14						
10-1	M	68.4	28	1.41	0.90	2.31	68.3	20.3	88.6
10-2		68.9	14						
10-3		69.7	14						
11	M	80.3	14	0.14	1.16	1.30	24.0	30.0	54.0
12-1	F	84.7	14	0.77	1.12	1.89	41.8	31.7	73.5
12-2		88.4	23						
13-1	M	90.8	14	1.39	0.09	1.48	5.2	43.0	48.2
13-2		91.6	36	0.35	1.18	1.53	21.6	42.4	64.0
13-3		93.5	14	1.39	0.09	1.48	5.2	43.0	48.2

All patients orally had administered a cephalexin dose of 500 mg every 12 h (500 mg twice daily)

BW : Body weight, CEX : cephalexin, R-Kt/V : Renal-Kt/V, P-Kt/V : Peritoneal dialysis- Kt/V, R-CCr : Renal-creatinine clearance, P-CCr : Peritoneal dialysis- creatinine clearance

M : male, F : female

3. 安全性

調査期間中に主治医がセファレキシンによる副作用であると診療録に明記していたものとしては、下痢症状を訴えた患者が 1 名（患者番号 6）あった。CTCAE 分類としては grade 1 の軽度なものであった。検査値異常を示した患者は認められなかった（Table 6）。

Table 6. Comparison of laboratory value before and after administration of CEX

	before	after	P value ^{a)}
WBC count (/mm ³)	6,100 ± 2,400	5,900 ± 2,700	0.43
Neutrophil count (/mm ³)	4,020 ± 1,750	4,010 ± 2,060	0.72
Platelet count (/mm ³)	21.2 ± 6.0	21.5 ± 7.0	0.81
AST (IU/L)	20 ± 8	22 ± 6	0.12
ALT (IU/L)	19 ± 11	22 ± 15	0.30
CRP (mg/dL)	0.17 ± 0.19	0.18 ± 0.18	0.91

Data provided are mean±SD of patients.

CEX : cephalexin, WBC : white blood cell, AST : aspartate aminotransferase,

ALT : alanine aminotransferase, CRP : C-reactive protein

^{a)} : P value were calculated using paired *t*-test

第4節 考察

本邦での腹膜透析患者における出口部感染は1患者あたり1年に0.4回、腹膜炎は1患者あたり1年に0.21回発症している合併症である¹⁵⁾。これまで出口部感染に対しては、ムピロシン軟膏の塗布による発症率の低下などは報告があるものの¹⁶⁾、抗菌剤の投与による有効性については検出される細菌などを参考にした経験的治療を主としており、その報告は乏しい。腹膜炎に対する治療はその抗菌剤の投与経路も含めて様々検討されており、セファレキシンと同じ第1世代セフェム系抗菌剤であるセフラジンの経口投与による腹膜炎に対する臨床的有效率は50%と報告されている¹⁷⁾。出口部感染と腹膜炎という違いはあるものの本研究の有効率はそれを大きく上回っており、セファレキシンを1回500 mg、1日2回経口投与した場合の有効性が確認された。一方、治療失敗例に対する対応としては、本研究における治療失敗例については他剤への変更により軽快したが、難治例などではリファンピシンの併用なども検討される⁴⁾。

安全性に関しては、下痢症状の発現が1名で認められた。腹膜透析患者のtotal Kt/Vは1.7以上を推奨されているが¹⁸⁾、下痢症状発現患者のtotal Kt/Vは2.30を示しており、他の対象患者と比較しても1週間あたりのtotal CCrも劣っていなかった。セファレキシンによる下痢症状は非透析患者においても約4%の頻度で発現するため¹⁹⁾、投与量に依存することなく一定の割合で発現する副作用である。ただし、本患者はセファレキシンの投与を28日間行われていたため、長期投与症例ではそのリスクが増す可能性があるため注意が必要である。本研究では、臨床検査値異常を示した患者は認められなかった。非腎機能低下患者での検討においてもセファレキシンの主な副作用は下痢、嘔気、発疹、掻痒症などであり臨床検査値異常は少なく²⁰⁾、本研究も同様の結果であった。しかし、添付文書には頻度は少ないものの肝機能障害や血小板減少などの記載もあるため注意は必要である。

治療失敗例、副作用発現例の患者背景としては、ともにプロトンポンプ阻害薬を内服していた。セファレキシンとラニチジンまたはオメプラゾールとの併用によりセファレキシンの血中薬物濃度時間曲線下面積や血中半減期に対する影響は少ないが、最高血中濃度到達時間は統計学的に有意に延長し、最小発育阻止濃度以上を維持する時間割合(%TAM)は減少する¹¹⁾。セファレキシンをはじめとしたセフェム系抗菌剤は時間依存的に抗菌作用を発現す

るため%TAMの減少がその有効性に影響した可能性が考えられる。セファレキシンは、腎機能の低下に伴い最高血中濃度と最高血中濃度到達時間が高値を示す傾向があるため⁸⁾腎機能低下患者において胃酸分泌抑制薬により薬物動態がどのように変化するかわ明らかなではないが、併用時に注意が必要である。また、安全性においては併用により薬剤の曝露量に変化はないため、その影響は少ないと考えられた。

本研究は単施設での後方視的研究であり、検討した症例数が少ないため治療の失敗や副作用の検出率が不足している可能性がある。また、他剤もしくは本邦でよく用いられる腎機能低下患者への薬剤投与に関するガイドラインに記載のある投与量との比較が行えていないため有効性に対する評価は限定的である。安全性の評価については、残存腎機能への影響などを評価できていないため今後はそれらとの比較やR-CCrなどの短期間での経時的評価などによる前向きな無作為化比較試験による検討が望まれる。

前述した限界を踏まえた上で本研究では腹膜透析患者の出口部感染に対して良好な結果が得られていた。また、腹膜透析患者に対してセファレキシンを1回500 mg、1日2回投与しても明らかな副作用は認められず、安全に投与可能である可能性が示唆された。本邦においても国際的に推奨される投与量は選択可能と思われる。

第 2 章

血液透析患者における *Clostridium difficile* 関連下痢症に対するメトロニダゾールの投与量に関する調査

第 1 節 緒言

CDAD は、入院患者に多く認められる下痢症である。本邦における CDAD の治療薬としてはメトロニダゾールとバンコマイシン塩酸塩が挙げられる。メトロニダゾールの経口投与は重症の CDAD ではバンコマイシン塩酸塩よりも効果面で劣るものの²¹⁾安価であり、バンコマイシン塩酸塩の乱用はバンコマイシン耐性腸球菌の出現が懸念されるため、軽症から中等症までの CDAD では第 1 選択薬とされている²²⁾。メトロニダゾールの体内動態の特徴としては、バンコマイシン塩酸塩と異なりバイオアベイラビリティはほぼ 100% であり、全身に移行し薬効を発揮する。尿中未変化体排泄率は約 7%～12%、蛋白結合率は 15% 以下と低く、分布容積は 803 mL/kg であり、血液透析により約 45% が除去されるため透析後の投与が推奨されている⁵⁾。一部はチトクローム P450 2A6 によりヒドロキシメトロニダゾールへ代謝を受ける。ヒドロキシメトロニダゾールはメトロニダゾールの約 65% の抗菌活性を有し、14%～24.1% が尿中へ排泄される。腎機能低下患者での体内動態の検討では、健康成人、中等度および重度腎機能低下患者においてメトロニダゾールの体内動態に変化は認められない²³⁾。一方、ヒドロキシメトロニダゾールは詳細な薬物動態は明らかではないものの、重度腎機能低下患者では健康成人と比較して消失半減期が約 3 倍に延長する (**Fig. 6**)。そのため腎機能に応じて投与量の減量が推奨されている^{5, 24)}。しかしながら、肝機能障害を伴わない腎機能低下であれば減量の必要はないという意見もある²⁵⁾。また、減量を推奨するものの中でも投与量にはバラツキがあり^{5, 24)}、腎機能に応じて投与量の調節が必要なのか明らかではない。今回、我々は腎機能低下患者での CDAD に対するメトロニダゾールの治療効果を後方視的に調査することにより腎機能に応じてメトロニダゾールの投与量を減量することでアウトカムに影響を及ぼすか検討を行った。

第2節 方法

1. 調査対象

調査期間は2013年1月1日～2014年12月31日までの2年間とした。対象は、当院入院患者で下痢症状を有し、*Clostridium difficile* (CD) 抗原陽性もしくは大腸検査にて偽膜が確認されメトロニダゾールの経口投与が開始された患者とした。メトロニダゾール投与開始前直近3日間で採血されたCrより体表面積未補正の推算糸球体濾過量 (estimate glomerular filtration rate: eGFR) が10 mL/min以上であった患者を「対照群」、eGFRが10 mL/min未満もしくは血液浄化療法 (血液透析もしくは腹膜透析) を行っている患者を「重症腎機能低下群」とした。腎機能による群間分けについてはサンフォード感染症治療ガイド²⁴⁾におけるメトロニダゾールの「腎障害のある成人患者への抗感染症薬の投与量」を参考にした。メトロニダゾール投与開始時のeGFRは日本腎臓学会の推算式を用い体表面積未補正のeGFRを算出し評価した。体表面積の算出については以下のDuBois式を用いた。

$$\text{eGFR (mL/min)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287} \times \text{体表面積} \div 1.73 (\text{女性は} \times 0.739)$$

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重}^{-0.425} \times \text{身長}^{0.725} \times 0.007184$$

対照群において添付文書に記載された投与量を逸脱していた患者は除外した。

2. 調査方法

患者背景因子として年齢、性別、CD toxinの陽性率、直近1ヶ月以内の抗菌剤投与歴、治療開始時のWBC、Cr、Alb、肝機能としてAST、ALT、CRPを電子カルテより後方視的に調査した。治療反応性を確認するためCRPはメトロニダゾール投与終了時の値も調査した。臨床検査値は、治療開始前直近3日間、治療終了後3日間での採血結果とした。また、CDADのリスク因子として報告のある併用薬としてプロトンポンプ阻害薬²⁶⁾、H₂受容体拮抗薬²⁶⁾、非ステロイド性抗炎症薬²⁶⁾の併用の有無、また治療効果の影響を考慮し乳酸菌製剤の併用の有無についても調査した。CDADの重症度はAlbが3.0 g/dL未満かつWBCが15,000 /mm²以上もしくは腹部の圧痛の有りを重症と定義した²²⁾。

治療効果のアウトカム評価は、治療有効率、再発率、メトロニダゾールの投与期間にて行った。加えてCRPの治療前後の推移も評価した。治療有効率

は、発熱・下痢症状の軽快を改善の指標とし主治医の判断も加え総合的に評価した。再発率は、メトロニダゾール投与終了21日以内の再発と定義した²¹⁾。

3. 統計解析

連続変数は、すべて $\text{mean} \pm \text{SD}$ にて示した。連続変数の比較にはデータの正規性および分散を確認したうえで Student's *t*-test、Mann Whitney's *U* test を用い、名義変数の比較には Fisher's exact probability test を用いた。CRP の治療前後の比較は paired *t*-test を用いた。 $p < 0.05$ もしくは $p < 0.01$ をもって統計学的に有意な差とした。統計解析ソフトは SPSS Ver.21.0J を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は、当院倫理審査委員会の承認を得て、個人情報保護に十分配慮して行った（承認番号：270220-10）。

第3節 結果

1. 患者背景

調査期間において CDAD に対してメトロニダゾールが投与された患者の中で除外基準に該当する患者を除いた結果、対照群 43 名、重症腎機能低下群 14 名を解析対象とした（Table 7）。対象患者の背景を Table 8 に示す。対照群において1名が大腸検査により偽膜が確認されメトロニダゾールが投与されていた。2群においてメトロニダゾールの1日平均投与量はそれぞれ $1,174.4 \pm 241.1 \text{ mg}$ 、 $446.4 \pm 181.3 \text{ mg}$ であり、対照群で有意に多かった（ $p < 0.01$ ）。CDAD のリスク因子として報告のある併用薬のうち、プロトンポンプ阻害薬は重症腎機能低下群で併用している割合が有意に高かった（ $p = 0.03$ ）。2群において患者背景因子では、比較的軽症から中等症の患者が多く、Cr が重症腎機能低下群で有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。

Table 7. The number of patients by respective dosage of MNZ against CDAD

	control (n=43)	renal impairment group (n=14)
1,500 (mg/day)	15 (34.9)	-
1,000 (mg/day)	28 (65.1)	-
750 (mg/day)	-	2 (14.3)
500 (mg/day)	-	7 (50.0)
250 (mg/day)	-	5 (35.7)

Data provided are the number (%) of patients.

CDAD : *Clostridium difficile* associated diarrhea, MNZ : metronidazole.

Table 8. Baselines characteristics of patients with CDAD, by renal function

	control	renal impairment group	p value
Total number of patients	43	14	-
Age, mean±SD	76.1±8.9	77.8±8.9	0.74 ^{c)}
Sex (male / female)	25 / 18	8 / 6	1.00 ^{a)}
CD toxin	29 (67.4)	5 (35.7)	0.06 ^{a)}
CD antigen	42 (97.7)	14 (100)	0.06 ^{a)}
Severe disease	5 (11.6)	1 (7.1)	1.00 ^{a)}
Administration of antibiotics within one month	43 (100)	12 (85.7)	0.06 ^{a)}
Dosage of MNZ (mg/day) , mean±SD	1,174.4±241.1	446.4±181.3	< 0.01 ^{c)}
Laboratory value			
WBC count (/mm ²) , mean±SD	8,700±7,700	8,900±5,400	0.78 ^{c)}
≥ 15,000 (/mm ²)	6 (14.0)	1 (7.1)	0.67 ^{a)}
Cr	0.91±0.69	6.03±2.15	< 0.01 ^{b)}
eGFR ≥ 30 (mL/min)	38 (88.4)	-	
15 ≤ eGFR < 30	4 (9.3)	-	
10 ≤ eGFR < 15	1 (2.3)	-	
eGFR < 10	-	3 (21.4)	
Hemodialysis	-	8 (57.1)	
Peritoneal dialysis	-	3 (21.4)	
Alb (g/dL) , mean±SD	2.5±0.6	2.1±0.6	0.11 ^{c)}
< 2.5 g/dL	21 (50.0)	10 (71.4)	0.22 ^{a)}
AST (mg/dL) , mean±SD	25±16	74±136	0.21 ^{b)}
ALT (mg/dL) , mean±SD	25±17	34±56	0.87 ^{b)}
CRP (mg/dL) , mean±SD	6.67±8.21	6.57±4.94	0.97 ^{b)}
Concomitant drug			
Lactobacillus preparation	17 (39.5)	8 (57.1)	0.35 ^{a)}
Proton pump inhibitor	22 (51.2)	12 (85.7)	0.03 ^{a)}
Histamine H ₂ -receptor antagonist	4 (9.3)	1 (7.1)	1.00 ^{a)}
Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs	4 (9.3)	1 (7.1)	1.00 ^{a)}

Data provided are the number (%) of patients, unless otherwise indicated.

^{a)} : p value were calculated using Fisher's exact probability test

^{b)} : p value were calculated using Student's *t*-test

^{c)} : p value were calculated using Mann Whitney's *U* test

CDAD : *Clostridium difficile* associated diarrhea, MNZ : metronidazole, WBC : white blood cell,

Cr : serum creatinine, eGFR : estimated glomerular filtration rate, Alb : serum albumin,

AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, CRP : C reactive protein

2. 治療効果

対照群と重症腎機能低下群の治療効果を **Table 9** に示す。有効率 (Odds 比 1.17 (95%信頼区間 0.21-6.38), $p = 1.00$)、メトロニダゾール投与終了 21 日以内の再発率 (Odds 比 6.25 (95%信頼区間 0.24-3.42), $p = 0.34$)、メトロニダゾールの平均投与期間は 2 群間で差は認められなかった。2 群での治療失敗の内訳は、対照群ではメトロニダゾール投与開始 14 日以内の死亡が 5 名、メトロニダゾール投与開始 16 日目の麻痺性イレウスの発症が 1 名、無効によるバンコマイシン塩酸塩変更が 1 名であった。重症腎機能低下群では無効による外科的介入が 1 名、無効によるバンコマイシン塩酸塩変更が 1 名であった。2 群での治療失敗例での投与量は、対照群では 1 日あたり 1,000 mg が 6 名、1,500 mg が 1 名であり、重症腎機能低下群では 250 mg が 1 名、500 mg が 1 名であった。2 群での再発例での投与量は、対照群では 1 日あたり 1,000 mg が 4 名であり、重症腎機能低下群では 250 mg が 1 名、500 mg が 1 名であった。

Table 9. Rate of cure of CDAD by renal function

	control	renal impairment group	p value	odds ratio	95% CI
Total number of patients	43	14	-	-	-
Effective number	36 (83.7)	12 (85.7)	1.00 ^{a)}	1.17	0.21 - 6.38
Recurrence	4 (11.1)	2 (16.6)	0.34 ^{a)}	6.25	0.24 - 3.42
Administration period of MNZ (days) , mean \pm SD	11.2 \pm 3.0	10.4 \pm 1.9	0.43 ^{b)}	-	-

Data provided are the number (%) of patients, unless otherwise indicated.

^{a)} : p value were calculated using Fisher's exact probability test

^{b)} : p value were calculated using Student's *t*-test

CDAD : *Clostridium difficile* associated diarrhea, MNZ : metronidazole

メトロニダゾール投与終了 3 日以内に採血が行われていた患者に対する CRP のメトロニダゾール投与前後の変化を **Fig. 5** に示す。メトロニダゾール投与前後の CRP の平均値は対照群では 7.97 \pm 9.85 mg/dL から 1.61 \pm 2.68 mg/dL ($p < 0.01$)、重症腎機能低下群では、5.70 \pm 3.43 mg/dL から 2.86 \pm 1.19 mg/dL ($p = 0.03$) へ変化しており、2 群ともに統計学的に有意に改善していた。調査期間中において 2 群ともに医療介入が必要となる副作用の発現は認められなかった。また、内服継続が難しくなるような消化器症状も認められず、運動失調や痙攣発作などのメトロニダゾール誘発脳症や構音障害や感

覚異常をきたす神経障害についても確認されなかった。

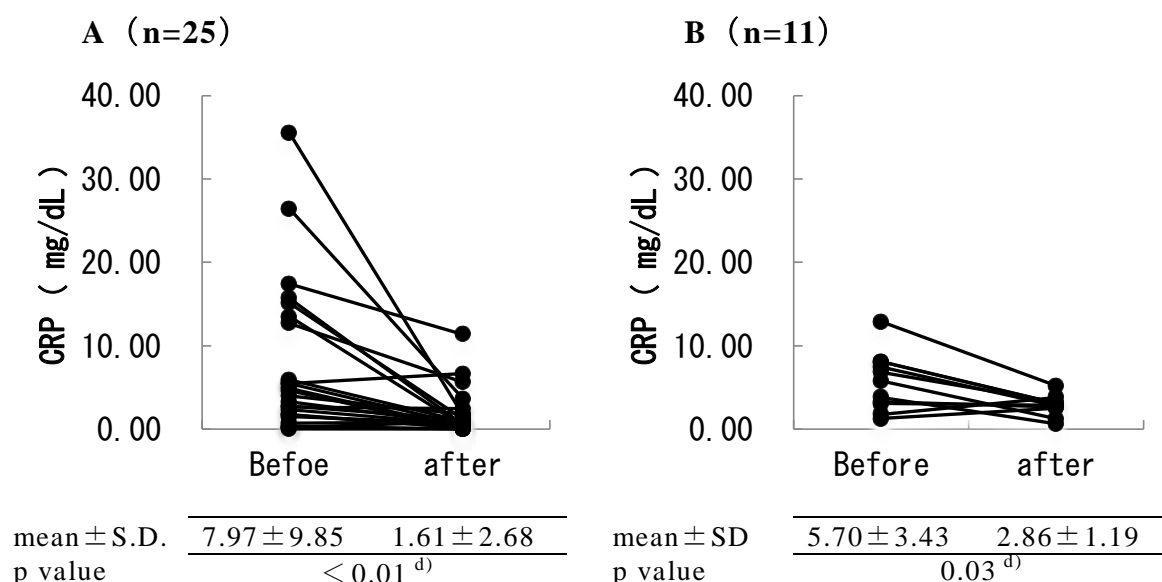


Fig. 5. Comparison of CRP before and after administration of MNZ

A : control B : renal impairment group

^{d)} : p value were calculated using paired *t*-test

CRP : C reactive protein, MNZ : metronidazole

第 4 節 考察

本研究の患者背景において重症腎機能低下群でプロトンポンプ阻害薬の併用割合が高かった。腎機能低下患者では腎機能低下の早期から心血管疾患発症リスクが 25～30% 増大する²⁷⁾ため抗血小板薬が幅広く使用されている。抗血小板薬による消化器系合併症は、プロトンポンプ阻害薬との併用により減少するため²⁸⁾腎機能低下患者はプロトンポンプ阻害薬の内服割合が高い現状がある。プロトンポンプ阻害薬を含めた制酸剤の投与は CDAD のリスク因子であり²⁶⁾、H₂ 受容体拮抗薬などを除くプロトンポンプ阻害薬単独でも CDAD のリスク因子となることが報告されている²⁹⁾。加えて腎機能の低下も CDAD のリスク因子として挙げられており³⁰⁾、腎機能低下患者は CDAD の相対的ハイリスク患者群である。Zar らによるメトロニダゾールの治療不応性リスク因子解析では、腎機能低下をはじめとした基礎疾患や抗菌剤投与歴は影響を与えないことが報告されている²¹⁾。また、プロトンポンプ阻害薬を含めた制酸剤は治療失敗や再発、CDAD の重症化のリスク因子とはならないと報告されており³¹⁾、本研究のアウトカムへのプロトンポンプ阻害薬の併用

による影響は少ないと思われる。

本研究の限界として対照患者の選定が挙げられる。これまでのメトロニダゾールの有用性を検討した先行研究での組み入れ基準は有症状かつ CD toxin 陽性としている²¹⁾。本研究では組み入れ基準として有症状かつ CD 抗原陽性としている点に相違がある。そのため真に CDAD ではない患者を組み入れている可能性は否定できない。しかしながら、有症状で CD 抗原陽性かつ CD toxin 陰性でも検査キットの感度、特異度の問題から CDAD を完全に否定できるわけではなく³²⁾、臨床の現場では他の疾患を除外したのちに CDAD として治療開始される場合もある。

前述の件をふまえた上で本研究では、対照群と重症腎機能低下群との比較において有効率、再発率のアウトカムに差は認められなかった。また、重症腎機能低下群のアウトカムは、近年 CDAD へのメトロニダゾールの治療成績が低下している現状を考慮しても³³⁾、これまでの先行研究と比較してほぼ同等の水準であり^{21, 33)}、対照群と同様に炎症反応の指標となる CRP も有意に低下しているため CDAD に対してメトロニダゾールをその腎機能に応じて減量しても治療効果に影響を与えない可能性が示唆された。本研究では、メトロニダゾールをどの程度減量すべきか明らかに出来なかった。しかしながら、サンフォード感染症治療ガイドでは標準用量の 50 % を推奨しており²⁴⁾、本研究でも重症腎機能低下群の 64.2% が 500 mg もしくは 750 mg で投与されていること、250 mg を投与された症例で治療失敗、再発していることから 1 日用量として 500 mg もしくは 750 mg が目安になると思われる。

本研究は単施設での後方視的研究であり、2 群ともに治療失敗、再発の症例数が少なく少数例での検討のため、今後は腎機能低下患者によるより大規模な投与量別の無作為化比較試験の実施が望まれる。

第 3 章

血液透析患者におけるセベラマー塩酸塩から炭酸ランタンへの切り替えによる消化器症状の経時的変化に関する研究

第 1 節 緒言

高リン血症は、血液透析を施行している多くの患者で問題となり、これらの患者の心疾患イベントや死亡率を規定する重要な因子である (**Fig. 6**)。透析を含む CKD 患者においてリン、カルシウム値を適正にコントロールすることは生命予後の改善をメインアウトカムとした CKD-MBD という新しい概念として捉えられている³⁵⁻³⁶⁾。多くの透析患者では、食事制限と週 3 回の血液透析では目標とする血清リン濃度を達成することは難しい。従って、血液透析患者ではリン吸着剤の内服が必要となる。現在、高リン血症に用いることが可能な薬剤としては、カルシウム含有リン吸着剤、炭酸ランタン、イオン交換樹脂、クエン酸第二鉄水和物、およびスクロオキシ水酸化鉄が挙げられる。血液透析患者へのセベラマー塩酸塩は、リンの低下作用を示すとともに炭酸カルシウムと比較して生命予後を改善させる可能性が指摘されている³⁷⁻³⁸⁾。一方で、セベラマー塩酸塩は海外での便秘の報告は 7% と少ないものの³⁹⁾、本邦での便秘発症頻度は非常に高い⁴⁰⁾。また、1 回の内服錠数も多くなる傾向にあること、代謝性アシドーシスを惹起させる⁴¹⁻⁴²⁾などから安定して継続的に内服することが難しい。

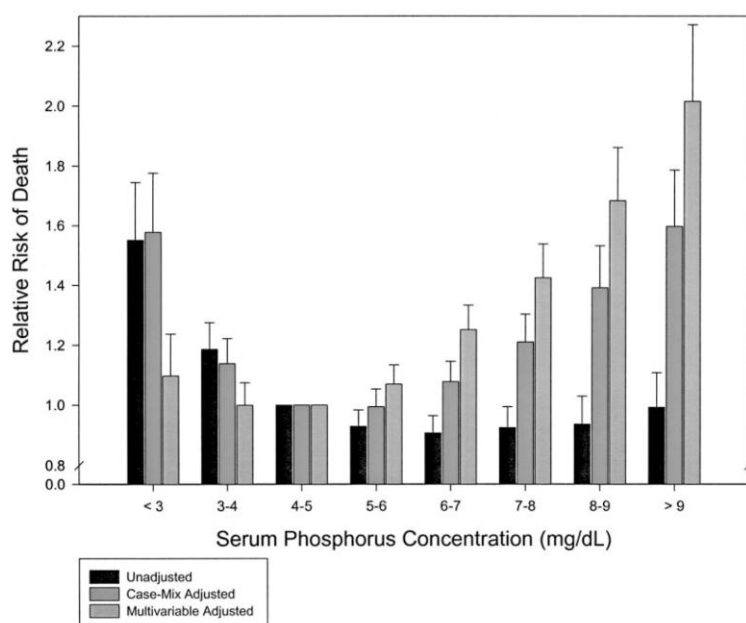


Fig. 6. Multivariable-adjusted relative risks for eight categories of serum phosphorus(Quoted from reference 34)

炭酸ランタンは、他のリン吸着剤と同等のリン低下作用を有し⁴³⁾、セベラマー塩酸塩と比較して副作用である便秘などの消化器症状の発現を減少させることが期待されている。本研究は、セベラマー塩酸塩から炭酸ランタンへの切り替えによる短期間と長期間の消化器症状の変化を調査した。

第2節 方法

1. 調査対象

対象は、当院においてセベラマー塩酸塩が処方されている外来通院維持透析中の患者で、炭酸ランタンに切り替えられた患者とセベラマー塩酸塩を減量して炭酸ランタンを追加投与された者とした。年齢、性別、透析継続期間などには除外項目は設けなかった。対象患者は16名（男性：4名、女性：12名）。対象の背景を **Table 10** に示す。調査期間は2009年4月～10月まで、炭酸ランタン投与開始後12週間とした。長期投与での影響を確認するため、投与開始52週間後である2010年4月～7月にも調査を行った。投与期間中は、臨床検査値により添付文書に則り炭酸ランタンの用量の増減を行った。

Table 10. Demographic profile of the subjects

	All	12 week	52 week
Total patient no.	16	14	9
Age (Y) , mean±SD	66±9	64±11	61±12
Sex (M / F)	4 / 12	3 / 11	1 / 8
Hemodialysis vintage (M) , mean±SD	129±35	117±49	131±50
Substitution of sevelamer hydrochloride with lanthanum carbonate	9 (56.3)	7 (50.0)	4 (44.4)
Combined use of sevelamer hydrochloride and lanthanum carbonate	7 (43.8)	7 (50.0)	5 (55.6)
Use of other phosphorus agents			
Precipitated calcium carbonate	8 (50.0)	8 (57.1)	7 (77.8)
Use of vitamin D ₃			
Oral alfacalcidol	2 (12.5)	1 (7.1)	1 (11.1)
Intravenous maxacalcitol	9 (56.3)	8 (57.1)	6 (66.7)
Use of cathartic drug			
Sennoside	12 (75.0)	11 (78.6)	8 (88.9)
Powdered rhubarb	6 (37.5)	6 (42.9)	5 (55.6)
Sorbitol	7 (43.8)	4 (33.3)	5 (55.6)
Glycerin enema	1 (6.3)	1 (7.1)	1 (11.1)
Use of cinacalcet	5 (31.3)	4 (33.3)	3 (33.3)

Data provided are the number (%) of patients, unless otherwise indicated.

2. 評価方法

消化器症状のスケール評価は、炭酸ランタンの投与開始前、投与開始 2 週後、4 週後、8 週後、並びに 12 週後に行い、Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs) を用いた⁴⁴⁾。また、継続服用が可能であった者に対して 52 週後にあらためて消化器症状のスケール評価を行った。

血算、生化学検査は、週はじめの透析前の血清リン値と Payne 式により補正した補正カルシウム値を調査した。

3. 統計解析

データの統計学的検討は、Wilcoxon の符号付順位和検定により行い、 $P < 0.05$ をもって統計学的に有意な差とした。統計解析ソフトは SPSS Ver.21.0J を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は、倫理的配慮として当院倫理審査委員会により承認を受け、患者個々のプライバシーの保護に十分配慮して行い、患者には口頭による十分な説明と文書による同意を得た上で行った（承認番号：2103031-02）。

第 3 節 結果

1. 短期的評価

対象患者 16 名のうち 12 週間の継続投与が可能であった者は 14 名 (87.5%) であった (**Table 10**)。投与中止となった 2 名の中止理由は、ともに投与開始 3 日以内に発現した下痢であり、炭酸ランタン中止（セベラマー塩酸塩に再変更）により軽快した。2 名ともに下痢は軽度であったが、患者からの希望により炭酸ランタンは中止となった。

継続投与が可能であった者では、GSRs 総スコアは投与開始前 1.85 ± 0.51 、投与開始 2 週後 1.52 ± 0.50 、4 週後 1.37 ± 0.26 、8 週後 1.44 ± 0.37 、12 週後 1.25 ± 0.24 となり、投与開始 2 週後より有意に改善し、12 週後でも継続的に改善していた (**Fig. 7**)。項目別スコアでは、便秘スコアは投与開始前 3.21 ± 1.74 、投与開始 2 週後 2.07 ± 0.83 、4 週後 1.76 ± 0.83 、8 週後 1.57 ± 0.56 、12 週後 1.41 ± 0.48 となり、投与開始 2 週後より有意に改善し、12 週後でも継続的に改善していた (**Fig. 8**)。その他の項目で統計学的に有意な差は認められなかった。

下痢スコアは一時的な悪化を認めた症例があり、下剤の減量や中止により改善した (**Fig. 9**)。下痢スコアが悪化した時期は症例間でバラツキがあり、

傾向は認められなかった。腹痛スコアも一時的な悪化を認められた症例が 4 例（29%）あった。

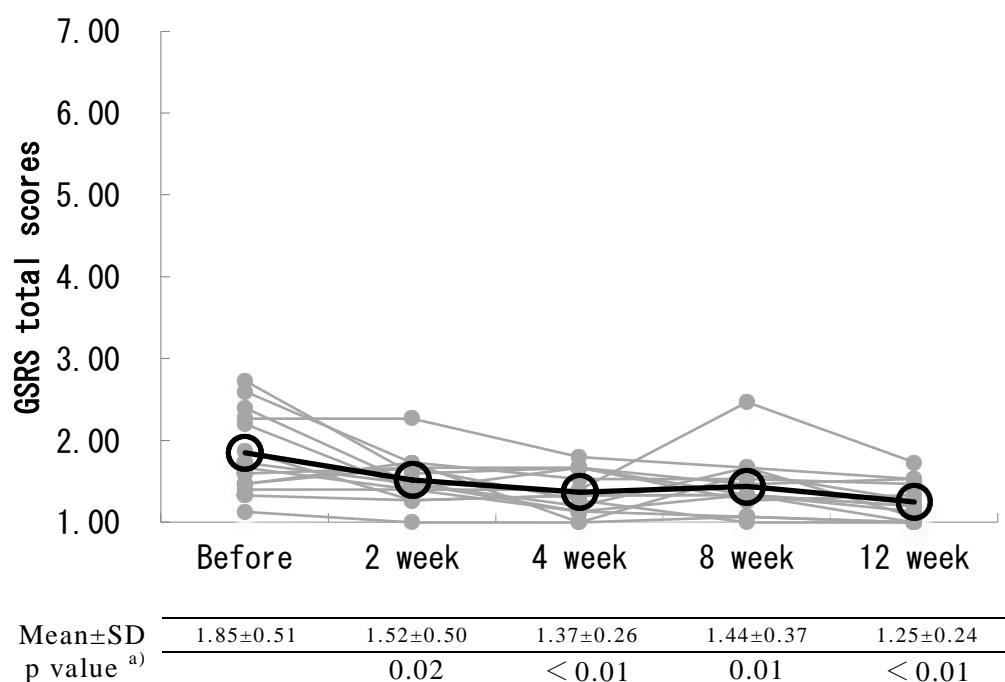


Fig. 7. Changes in GRS total score (short-term evaluation) (n = 14)

^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test
Black line is average score, gray line is personal score

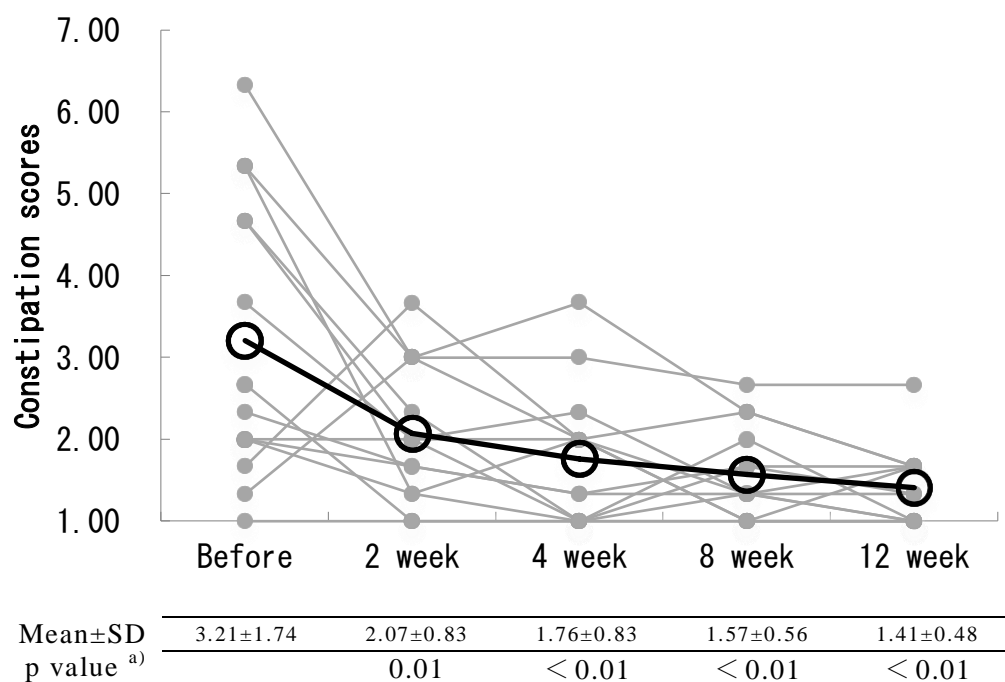


Fig. 8. Changes in GRS constipation score (short-term evaluation) (n = 14)

^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

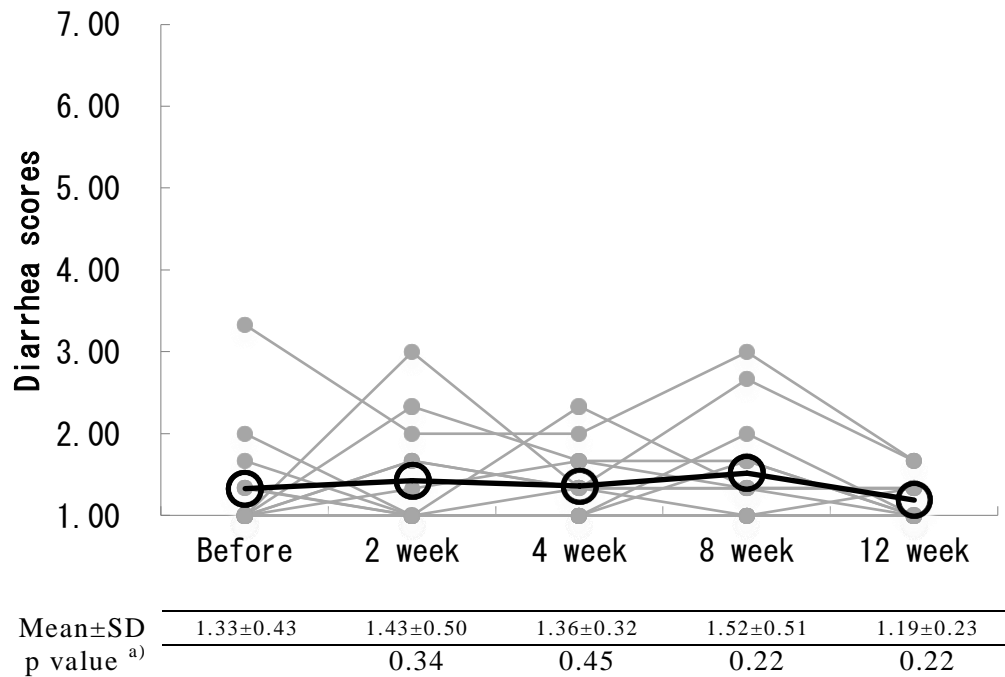


Fig. 9. Changes in GSRS Diarrhea score (short-term evaluation) (n = 14)
^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

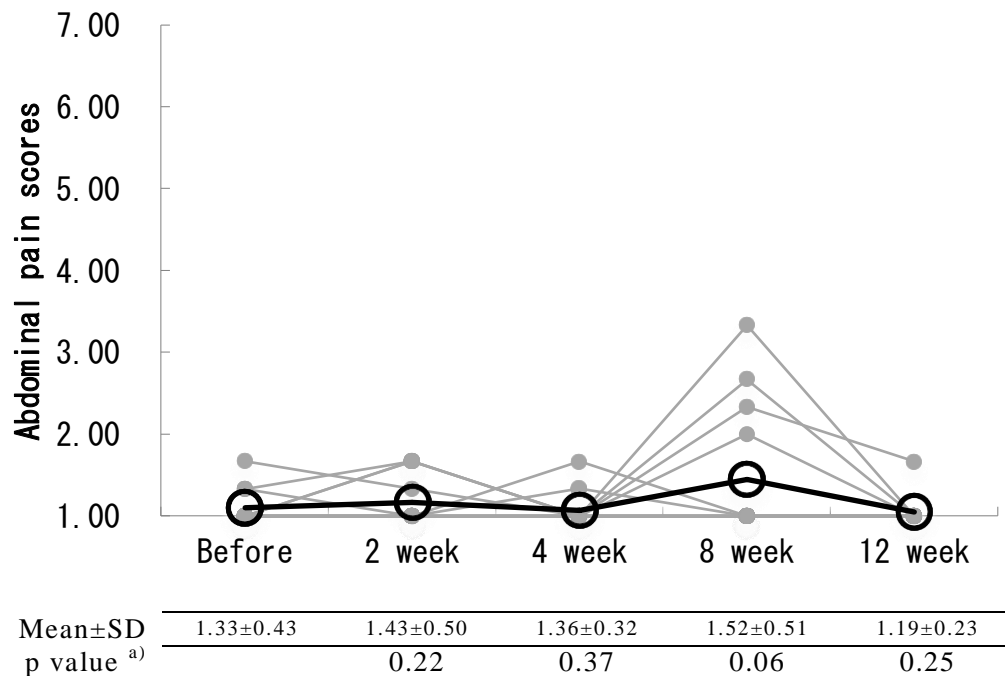


Fig. 10. Changes in GSRS abdominal pain score (short-term evaluation) (n = 14)
^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

嘔気、悪心に関連する腹痛スコアが悪化した症例はすべて炭酸ランタンの増量例であり、その発現時間は全症例で朝食後の午前帯であった (**Fig. 10**)。症状発現後は、炭酸ランタンの減量にて対応し、全例改善した。投与開始 2 週以後では、投与中止となるような副作用の発現は認められなかった。

2. 長期的評価

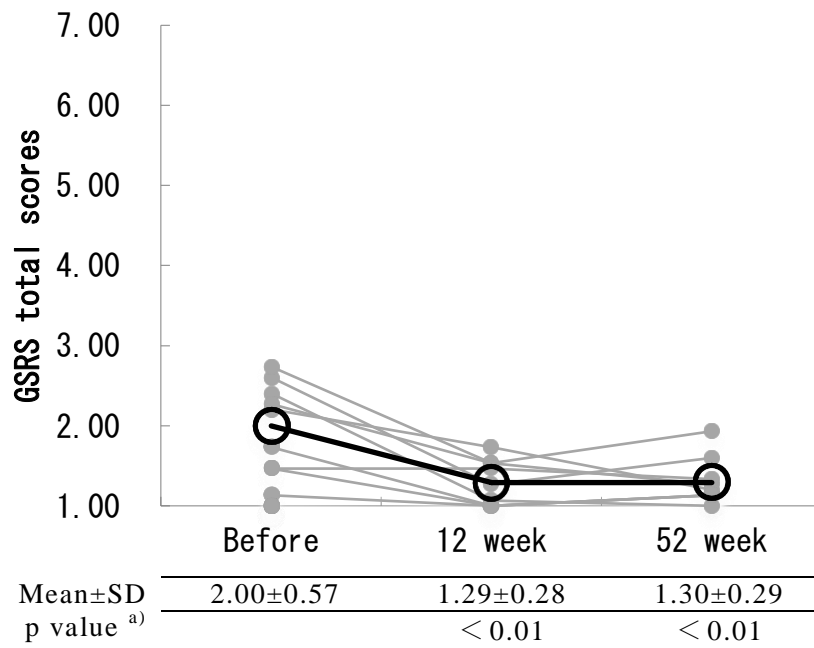
12 週の継続投与が行われた 14 名のうち 52 週間継続して炭酸ランタンを服用していたのは、9 名であった (**Table 10**)。投与開始 12 週以降に投与中止となった 2 名の中止理由は、血清カルシウム値の低下と血清リン値の改善であった。また、3 名は期間中に 1 ヶ月以上の入院を経験しており調査対象外とした。52 週継続投与された 9 名の GSRs 総スコアは投与開始前 2.00 ± 0.57 、投与開始 2 週後 1.59 ± 0.34 、4 週後 1.33 ± 0.29 、8 週後 1.50 ± 0.45 、12 週後 1.29 ± 0.28 、52 週後 1.30 ± 0.29 となり、投与開始前より 52 週間後でも継続して有意に改善していた。GSRs 便秘スコアは、投与開始時 3.74 ± 1.92 、投与開始 2 週後 2.11 ± 0.96 、4 週後 1.59 ± 0.70 、8 週後 1.37 ± 0.54 、12 週間後 1.37 ± 0.56 、52 週間後 1.85 ± 0.63 であり、切り替え 52 週間後も有意に改善していた (**Fig. 11**)。なお、データはすべて $\text{mean} \pm \text{SD}$ で表した。

3. 血清リン値と補正カルシウム値

臨床検査値では、血清リン値および補正カルシウム値はともに、切り替え前と変化は認められなかった (**Fig. 12**)。

セベラマー塩酸塩、炭酸ランタン、炭酸カルシウムの 1 日投与量は **Fig. 13** のとおりであり、セベラマー塩酸塩は大幅に減量されていた。

11-a. GSRS total scores (n = 9)



11-b. GSRS constipation scores (n = 9)

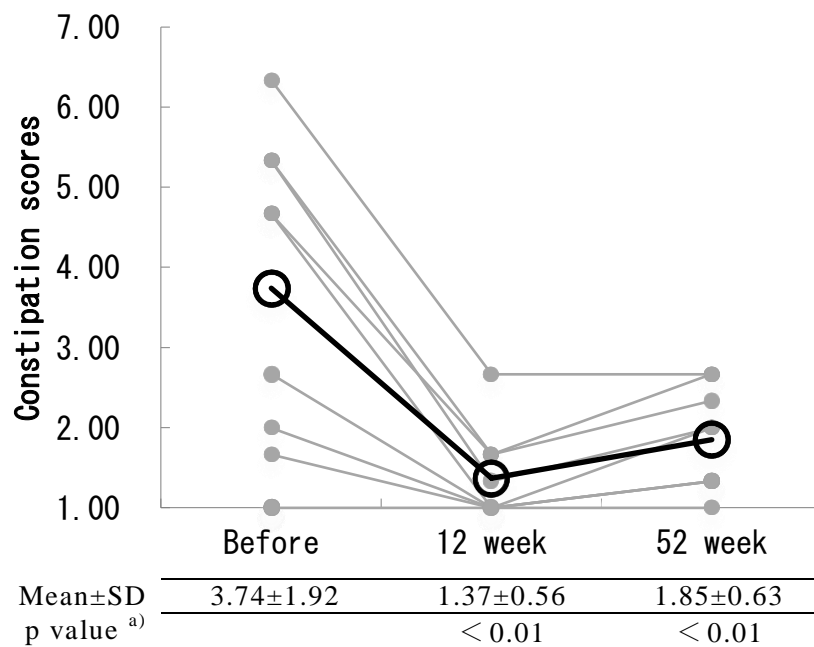
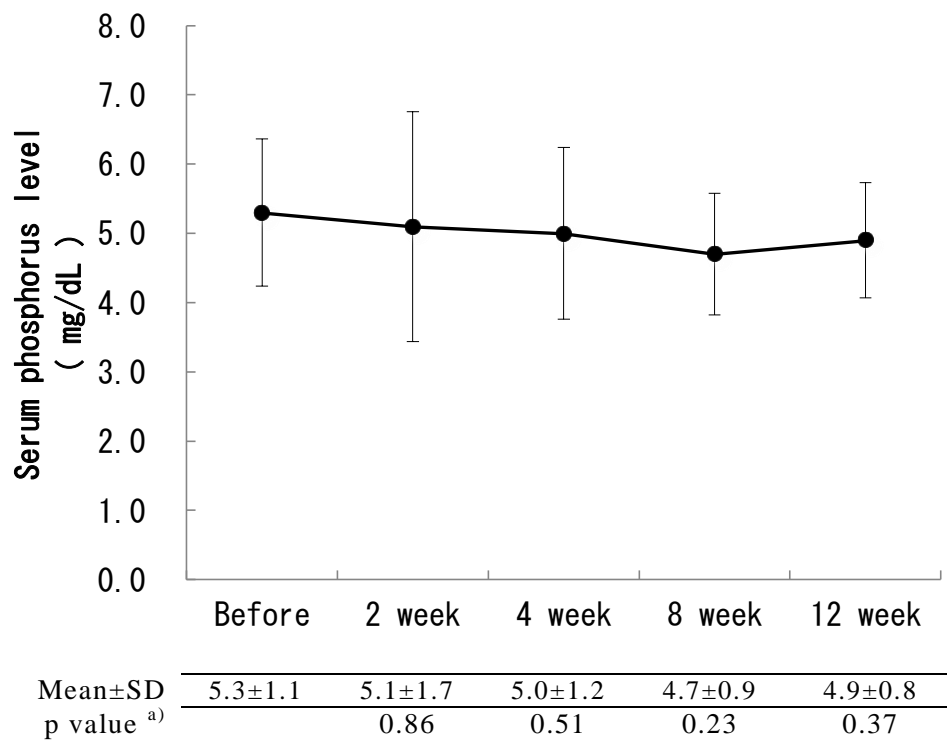


Fig. 11. Changes in each GSRS score (long-term evaluation)

^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

12-a. Serum phosphorus level (n = 14, week before the beginning of hemodialysis)



12-b. Adjusted calcium level (n = 14, week before the beginning of hemodialysis)

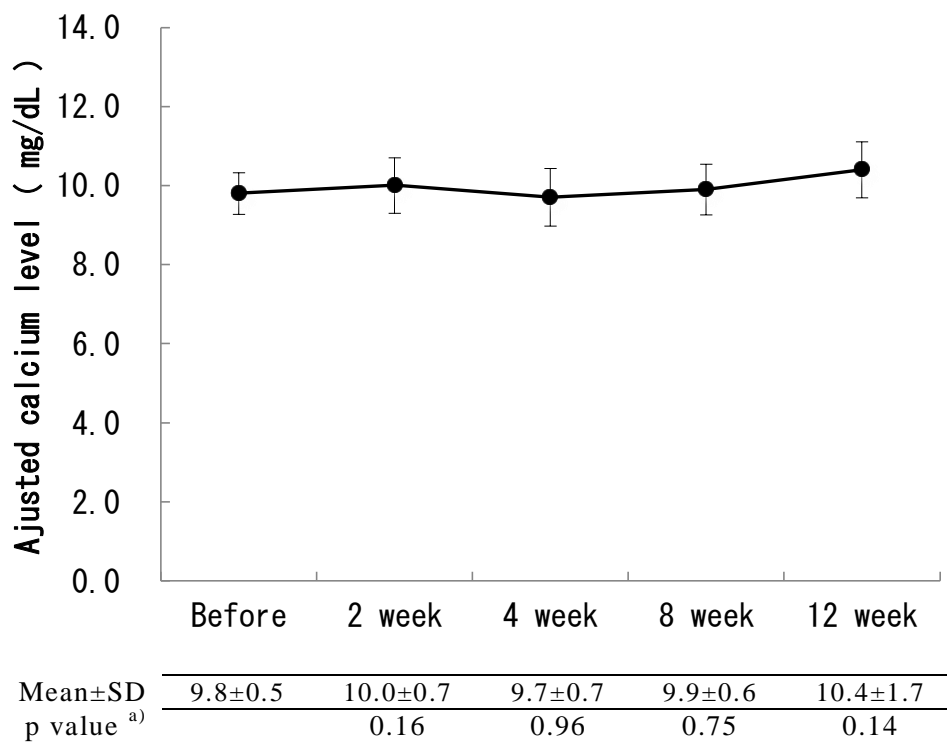


Fig. 12. Changes in laboratory values during the investigation period

^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

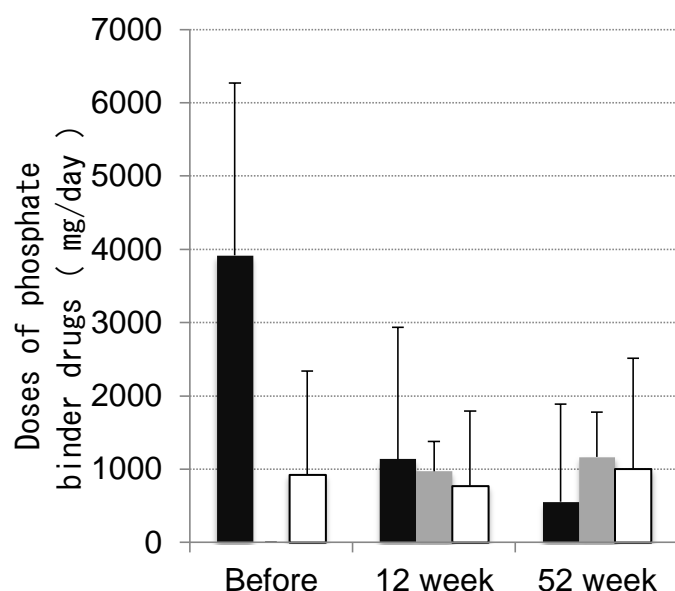


Fig. 13. Changes in the doses of phosphate binder drugs (n=9)

■ Sevelamer hydrochloride
 ■ Lanthanum carbonate
 □ Calcium carbonate

第4節 考察

血液透析患者は服薬錠数が多くなる傾向にあり、特に高リン血症治療薬の増加は血液透析患者の *quality of life* (QOL) を低下させることが指摘されている³⁹⁾。炭酸ランタンはセベラマー塩酸塩と比較して服薬錠数が少なく、既存のリン吸着剤（炭酸カルシウムもしくはセベラマー塩酸塩）から炭酸ランタンへ切り替えることによって血清リン値の低下や血清リン値のガイドライン達成率の向上、1日の服用錠数を減少させる⁴⁵⁾。今回の調査においても同様の結果であった。また、便秘などの消化器症状は少ないが、セベラマー塩酸塩からの変更により日本人の消化器症状がどのように変化するかは明らかではない。本研究では、セベラマー塩酸塩から炭酸ランタンへの切り替えにより便秘スコアは早期から改善され、その効果が持続することが確認された。このことは透析患者の QOL の改善に寄与出来ると思われる。

本研究では、セベラマー塩酸塩から炭酸ランタンへ切り替えることにより、透析患者の便秘症状は2週間という短期間で *GSRS* において 3.21 ± 1.74 から 2.07 ± 0.83 へと自覚的に改善された。客観的な症状改善を評価すべきであるが、指標となり得る下剤の投与量は患者間で種類、投与量、投与時間等が異なり (**Table 10**)、切り替え前後における変化を評価することは困難であった。

その他の消化器症状は、各症状別に高頻度に発現する時期が明確なものとうでないものがみられた。下痢の発現時期は、患者間でのバラツキが大きいものの、下剤投与の積極的な調整により対応可能であった。

本研究において、セベラマー塩酸塩から炭酸ランタンへの切り替えは、便秘症状を早期から改善し、その効果は継続的であるため便秘症状を有する血液透析患者においては有用であると示唆された。また、投与開始時より下剤の積極的な調節を行うことなどにより、副作用の発現を軽減できるため、適切な服薬指導が重要であると思われた。

第4章

血液透析患者における既存リン吸着剤とスクロオキシ水酸化鉄併用による臨床効果と消化器症状に関する研究

第1節 緒言

現在、高リン血症に用いることが可能な薬剤としては、カルシウム含有リン吸着剤、炭酸ランタン、イオン交換樹脂、クエン酸第二鉄水和物、スクロオキシ水酸化鉄が挙げられるが、単剤では目標とする血中リン濃度を達成することが難しい症例も少なくない。そのような場合ではリン吸着剤を併用することになり、その結果として服薬錠数の増加を招く。血液透析患者の服薬錠数の約半数がリン吸着剤で占められているという報告もあり⁴⁶⁾、少ない錠数で優れたリン低下作用を有する薬剤が望まれる。また、リン吸着剤による消化器症状も問題となる。セベラマー塩酸塩は海外での便秘の報告は7%と少ないものの³⁹⁾、本邦での便秘発症頻度は非常に高い⁴⁰⁾。第3章では、セベラマー塩酸塩から炭酸ランタンへ変更することで自覚的な便秘症状を継続的に改善させることを報告したが⁴⁷⁾、依然として血液透析患者による消化器症状の訴えは継続して聞かれる。

スクロオキシ水酸化鉄は、成人血液透析患者における高リン血症の治療に適応を有する非カルシウム、鉄含有リン吸着剤である。スクロオキシ水酸化鉄は、セベラマー炭酸塩と同等の有効性を有し、少ない内服錠数、および優れたアドヒアランスを保ちながら血液透析患者の血清リン値を低下させる⁴⁸⁾。また、本邦での報告においてスクロオキシ水酸化鉄は、セベラマー塩酸塩と比較しても副作用として便秘が少なく（2.9%）、下痢が多い（25%）ことが明らかになっている⁴⁹⁾。この結果は、他のリン吸着剤と比較してもその傾向は異なる⁵⁰⁾。しかしながら、これらの結果は、既存のリン吸着剤を wash out しスクロオキシ水酸化鉄を単独で投与した結果であり、既存のリン吸着剤との併用による有効性や消化器症状の変化は明らかとなっていない。本研究は、既存のリン吸着剤のみではコントロール困難な高リン血症を有する血液透析患者においてスクロオキシ水酸化鉄を併用した場合において血清リン値と消化器症状がどのように変化するかを調査した。

第2節 方法

1. 調査対象

調査期間は2016年1月～8月までとした。対象は、当院において既存のリン吸着剤のみでは血清リン値がコントロール困難な外来通院維持透析中の患者で、さらにスクロオキシ水酸化鉄を追加処方された者とした。年齢、性別、透析継続期間などには除外項目は設けなかった。対象患者は6名（男性：2名、女性：4名）。対象の背景を **Table 11** に示す。投与期間中は、それまで服用していたリン吸着剤を変更せず、スクロオキシ水酸化鉄の用量は臨床検査値により増減を行った。便秘薬については調査期間中処方量の変更は行わなかった。

2. 調査方法

消化器症状のスケール評価は、投与開始前、投与開始2週後、4週後、並びに8週後に行い、GSRsを用いた⁴⁴⁾。GSRsは、酸逆流・腹痛・消化不良・下痢・便秘の5つの消化器症状を15個の質問にて評価するスコア表であり、本研究ではその日本語翻訳版を用いた。血算、生化学検査として血清リン値、Payne式により補正した補正カルシウム値、血清ヘモグロビン値を投与開始前、投与開始2週後、4週後、6週後、並びに8週後の週はじめの透析前に調査した。加えてスクロオキシ水酸化鉄は鉄を含有するため血清フェリチン値を投与開始前、投与開始2週後、並びに6週後の週はじめの透析前に調査した。また、調査期間中の透析量を評価するために透析による尿素クリアランス（hemodialysis-Kt/V：HD-Kt/V）を調査した。HD-Kt/Vは、スクロオキシ水酸化鉄投与前直近2週間以内の値を調査し、以後4週後、8週後の値を調査した。さらに、期間中の食事による血清リン値への影響を確認するため蛋白異化率（normalized protein catabolic rate：nPCR）を調査した。nPCRの評価は、Kt/Vと同じ透析日に行った。

3. 統計解析

データの統計学的検討は、Wilcoxonの符号付順位和検定により行い、 $P < 0.05$ をもって統計学的に有意な差とした。統計解析ソフトはSPSS Ver.21.0Jを用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は、倫理的配慮として当院倫理審査委員会により承認を受け、患者

個々のプライバシーの保護に十分配慮して行い、患者には口頭による十分な説明と文書による同意を得た上で行った（承認番号：280219-03）。

Table 11. Demographic profile of the subjects

	All
Total patient no.	6
Age (Y) , mean±SD	69.0±7.0
Sex (M / F)	2 / 4
Hemodialysis vintage (M) , mean±SD	242.3±98.2
Use of phosphorus agents	
Precipitated calcium carbonate	5 (83.3)
Lanthanum carbonate	6 (100)
Bixalomer	2 (33.3)
Use of vitamin D ₃ analogs	
Oral alfacalcidol	1 (16.7)
Intravenous maxacalcitol	2 (33.3)
Use of erythropoietin	
Darbepoetin alfa	2 (33.3)
Use of cathartic drug	
Sennoside	3 (50.0)
Powdered rhubarb	3 (50.0)
Suppository compounding sodium bicarbonate and sodium phosphate	1 (6.3)
Use of cinacalcet	0

Data provided are the number (%) of patients, unless otherwise indicated.

第3節 結果

1. 対象患者へのスクロオキシ水酸化鉄の投与方法

対象患者 6 名すべてが 8 週間の継続投与が可能であった。投与開始時のスクロオキシ水酸化鉄の投与量は 750 mg が 5 名、250 mg が 1 名であった。投与開始 8 週後のスクロオキシ水酸化鉄の投与量は 1500 mg が 3 名、500 mg が 2 名、250 mg が 1 名であった。

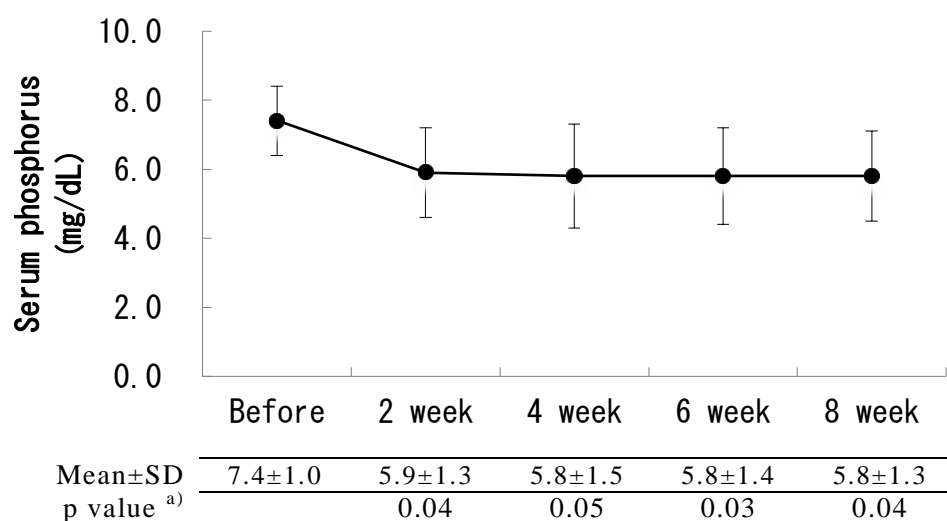
2. 臨床検査値

臨床検査値では血清リン値は、投与開始前 7.4 ± 1.0 mg/dL、投与開始 2 週後 5.9 ± 1.3 mg/dL、4 週後 5.8 ± 1.5 mg/dL、6 週後 5.8 ± 1.4 mg/dL、8 週後 5.8 ± 1.3 mg/dL となり、投与開始 2 週後より有意に改善し ($p < 0.05$)、8 週後でも継続的に改善していた (**Fig. 14-a**)。補正カルシウム値は、調査期間中において投与開始前と変化は認められなかった (**Fig. 14-b**)。

血清ヘモグロビン値 (**Fig. 15-a**) と血清フェリチン値 (**Fig. 15-b**) は調査期間中において投与開始前と変化は認められなかった。スクロオキシ水酸化鉄による鉄負荷の影響は認められなかった。

尿素のクリアランスにより透析量を評価する HD-Kt/V は調査期間中において投与開始前と変化は認められなかった (**Fig. 16-a**)。食事中のタンパク摂取量を評価する nPCR は調査期間中において投与開始前と変化は認められず (**Fig. 16-b**)、調査期間中の血清リン値の低下は、透析量と食事摂取量の影響はないと思われた。

14-a. Serum phosphorus level (n = 6, week before the beginning of hemodialysis)



14-b. Adjusted calcium level (n = 6, week before the beginning of hemodialysis)

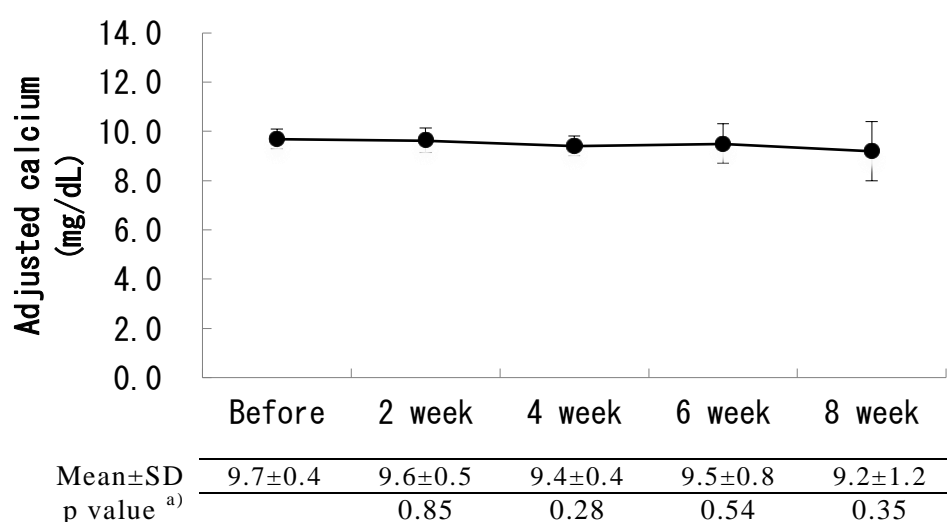
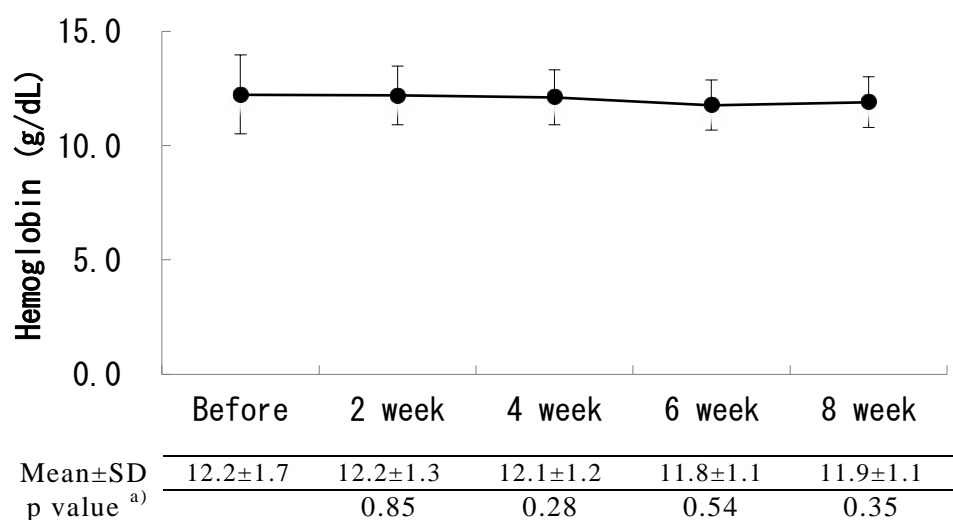


Fig. 14. Changes in laboratory values during the investigation period

^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

15-a. Hemoglobin level (n = 6, week before the beginning of hemodialysis)



15-b. Ferritin level (n = 6, week before the beginning of hemodialysis)

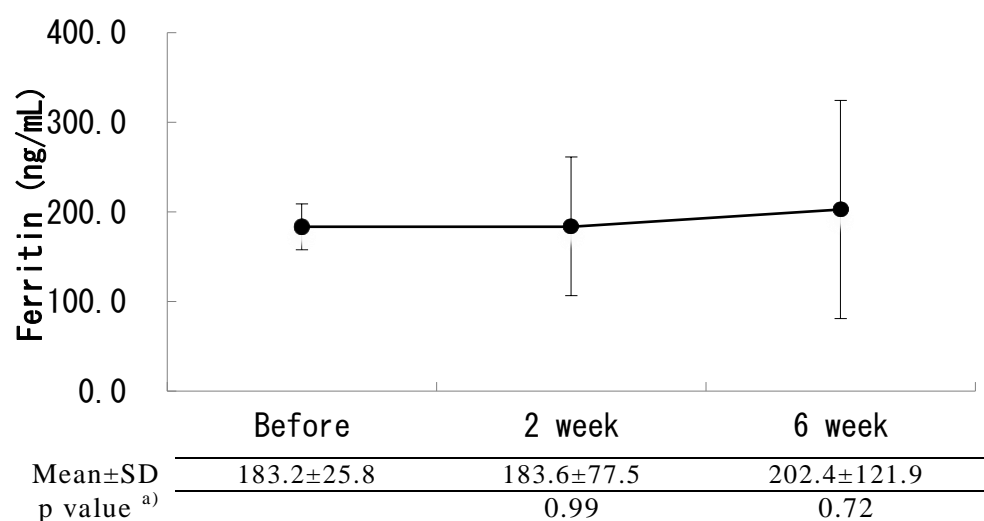
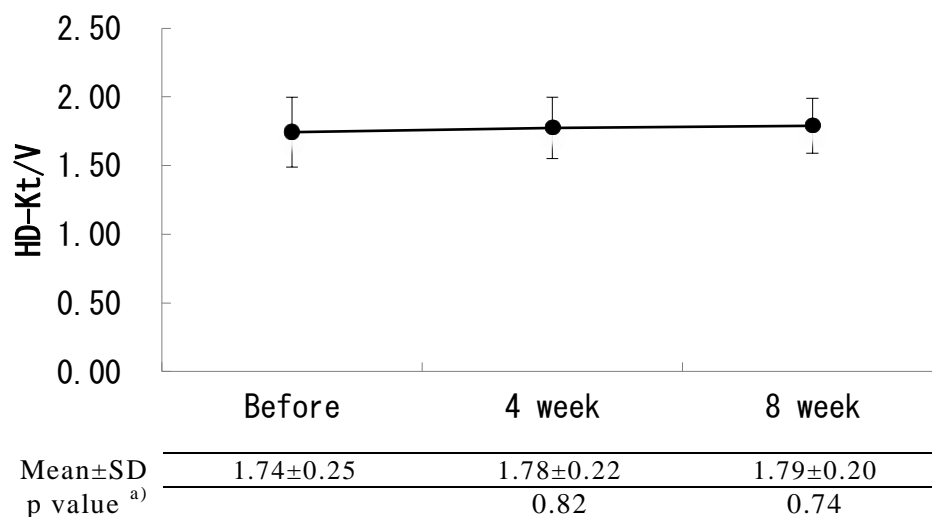


Fig. 15. Changes in laboratory values during the investigation period

^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

16-a. HD-Kt/V (n = 6, week before the beginning of hemodialysis)



16-b. nPCR (n = 6, week before the beginning of hemodialysis)

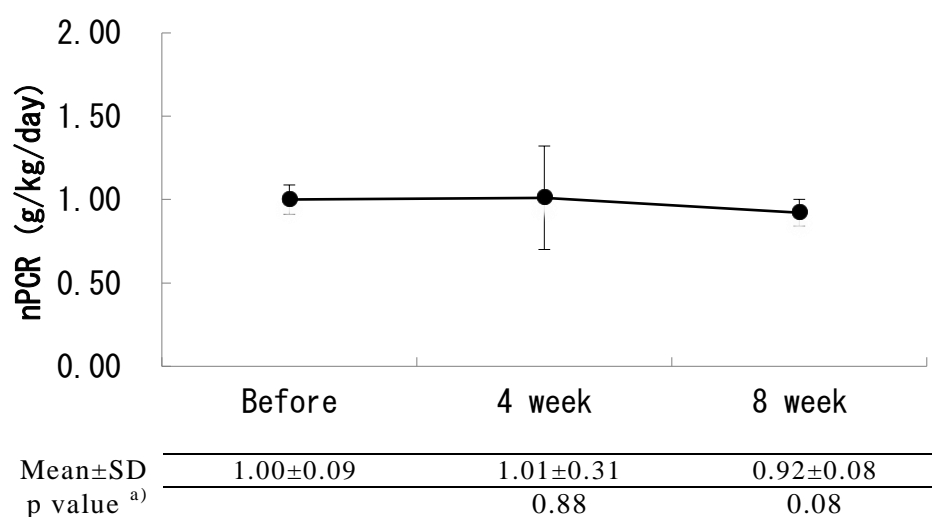


Fig. 16. Changes in HD-Kt/V and nPCR during the investigation period

^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

HD-Kt/V : Hemodialysis-Kt/V, nPCR : normalized protein catabolic rate

2. 消化器症状の評価

対象患者の GSRS 総スコアは、投与開始前 1.81 ± 0.49 、投与開始 2 週後 1.89 ± 1.01 、4 週後 1.78 ± 0.92 、8 週後 1.87 ± 1.03 となり、調査期間中に変化は認められなかった (**Fig. 17**)。

項目別スコアでは、便秘スコアは投与開始前 2.39 ± 0.85 、投与開始 2 週後 2.34 ± 1.93 、4 週後 2.56 ± 1.44 、8 週後 3.28 ± 2.19 となり、調査期間中に変化は認め

られなかった (**Fig. 18-a**)。下痢スコアは投与開始前 2.22 ± 0.91 、投与開始 2 週後 2.06 ± 1.16 、4 週後 1.28 ± 0.39 、8 週後 1.06 ± 0.13 となり、投与開始 4 週後より有意に改善し ($p < 0.05$)、8 週後でも継続的に改善していた (**Fig. 18-b**)。

酸逆流スコアは、投与開始前 1.58 ± 1.02 、投与開始 2 週後 1.75 ± 1.41 、4 週後 1.42 ± 0.80 、8 週後 1.67 ± 0.98 となり、調査期間中に変化は認められなかった (**Fig. 19-a**)。消化不良スコアは、投与開始前 1.79 ± 0.68 、投与開始 2 週後 1.88 ± 1.56 、4 週後 1.92 ± 1.20 、8 週後 1.96 ± 1.34 となり、調査期間中に変化は認められなかった (**Fig. 19-b**)。腹痛スコアは、投与開始前 1.00 ± 0 、投与開始 2 週後 1.39 ± 0.68 、4 週後 1.56 ± 1.36 、8 週後 1.28 ± 0.68 となり、調査期間中に変化は認められなかった (**Fig. 19-c**)。スクロオキシ水酸化鉄はチュアブル錠のためよく噛んでから内服するように説明していたが、投与開始初期に噛過ぎによる嘔気を訴えた症例が 2 例 (33.3%) あった。内服前にチュアブル錠をあらかじめ割ってから内服するなどの対応をとることで嘔気症状は早期に改善した。

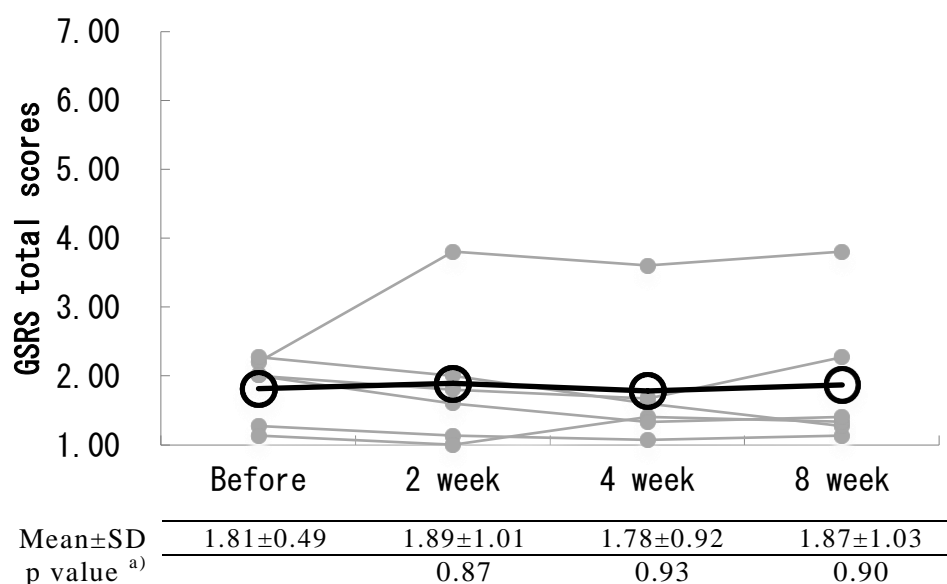


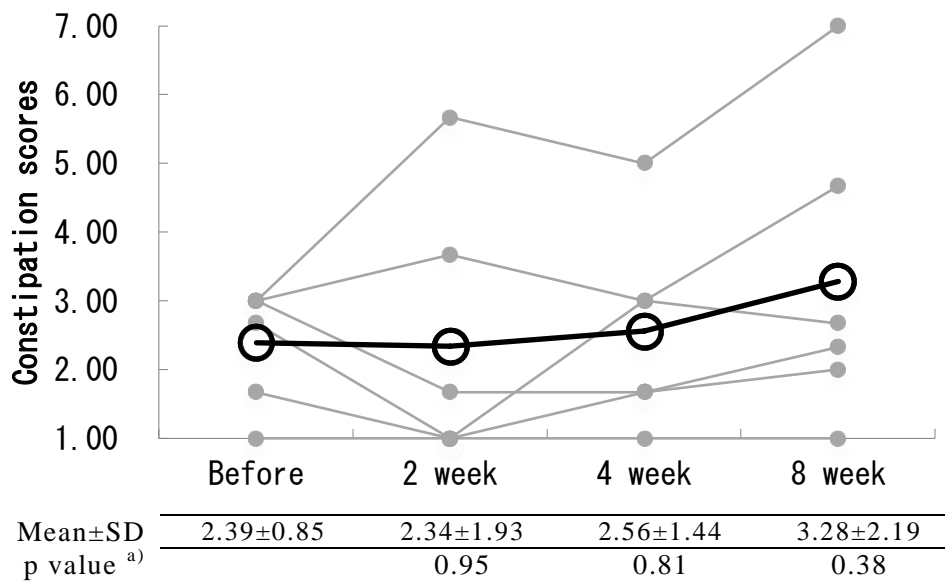
Fig. 17. Changes in GRS total score during the investigation period (n = 6)

^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

Black line is average score, gray line is personal score.

GRS : gastrointestinal symptom rating scale

18-a. Constipation scores (n = 6)



18-b. Diarrhea scores (n = 6)

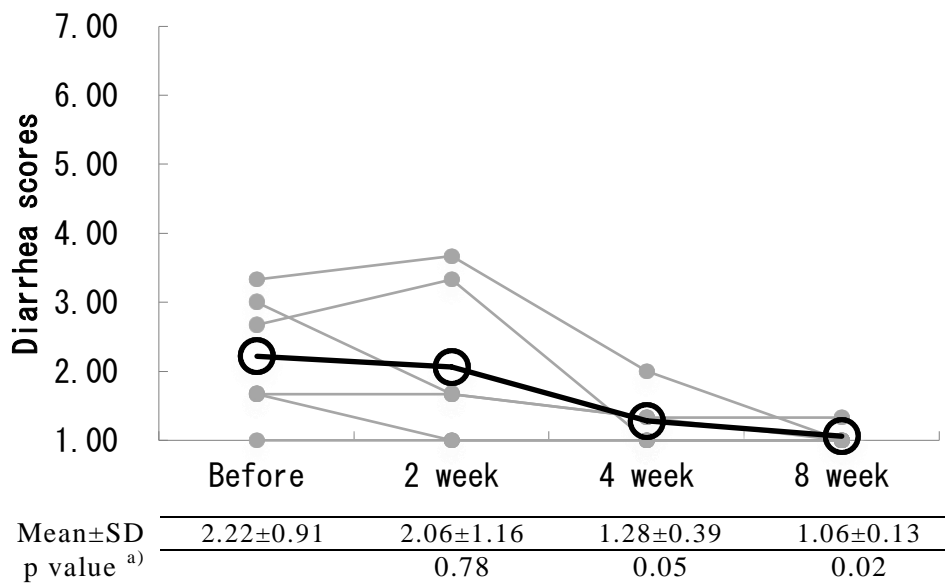
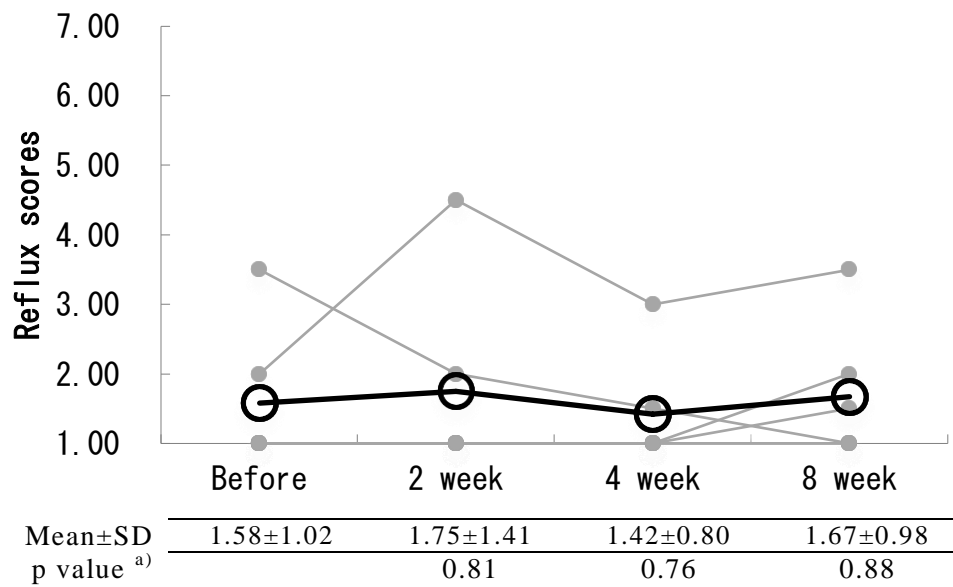


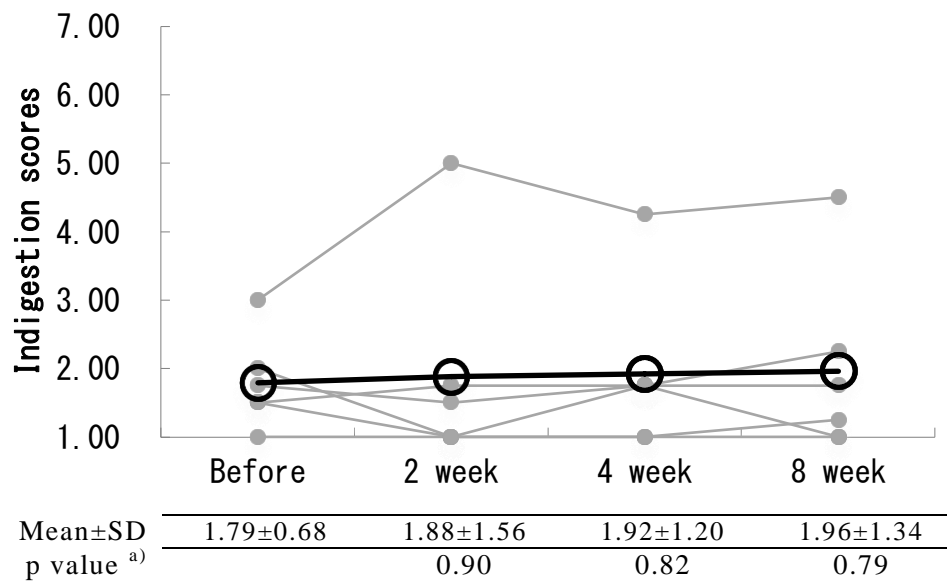
Fig. 18. Changes in each GSRS score during the investigation period

^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

19-a. Reflux scores (n = 6)



19-b. Indigestion scores (n = 6)



19-c. Abdominal pain scores (n = 6)

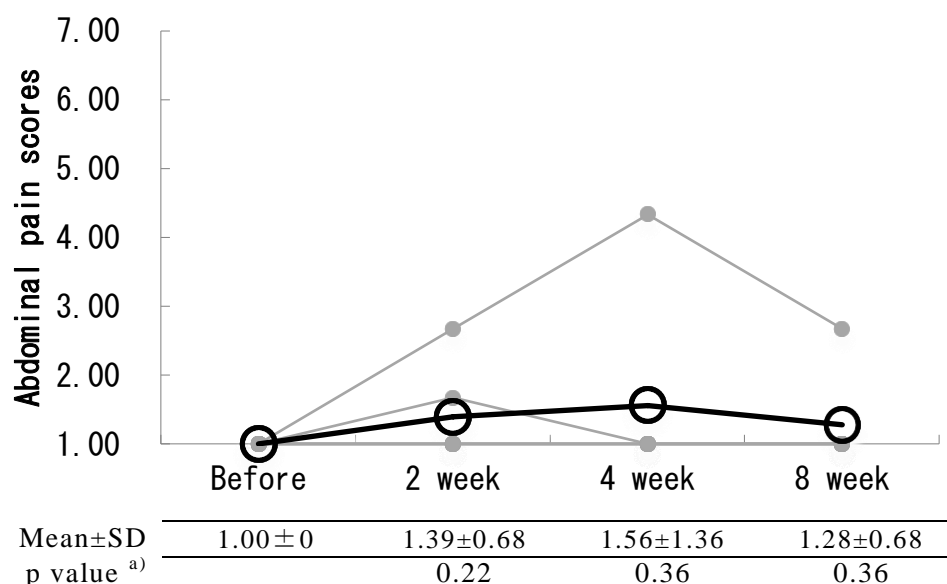


Fig. 19. Changes in each GSRS score during the investigation period

^{a)}: p values were compared to those before administration and calculated using the Wilcoxon signed rank test

第 4 節 考察

血液透析患者において血清リン値の上昇は死亡率の上昇と関連する³⁴⁾。血清リン値を低下させるには透析量の増加、食事からの摂取制限、そして薬物療法がある。薬物療法としてはリン吸着剤が用いられるが、単剤のみでは十分な血清リン値低下効果を得ることができない症例も存在する。そのような場合にはリン吸着剤の併用が行われるが、そのデータは十分ではない。本研究では、既存のリン吸着剤の内服で血清リン値が目標値まで低下できなかった患者に対してスクロオキシ水酸化鉄を追加投与することにより透析量と食事からの摂取制限を強化することなく投与開始2週後から有意に血清リン値を低下させた。本邦でのガイドライン³⁵⁾目標値 3.5～6.0 mg/dL の達成率は、投与開始前には全例で達成できていなかったが、投与2週後には75%が達成しており早期より血清リン値の低下が確認された。スクロオキシ水酸化鉄の追加投与は既存のリン吸着剤への上乗せ効果があると思われる。一方で、スクロオキシ水酸化鉄は鉄を含有するため血清フェリチン値の上昇などの鉄過剰が懸念されるが、同じ鉄含有のリン吸着剤であるクエン酸第二鉄水和物と比較すると鉄の動態への影響は少ないとされる⁵¹⁾。本研究でも血清フェリチン値の上昇は認められず、スクロオキシ水酸化鉄の鉄動態への影響は少

ないと思われる。

スクロオキシ水酸化鉄の主な副作用としては下痢が知られているが、下痢の出現は投与開始 1 週間に最も多く、特定の治療や治療方針の変更を必要とせずに軽快する⁴⁸⁾。日本人は既存のリン吸着剤の内服により便秘症状を呈する割合が多い⁴⁰⁾。便秘を起こしやすい既存のリン吸着剤と下痢を起こしやすいスクロオキシ水酸化鉄との併用により日本人の消化器症状がどのように変化するかは明らかではない。本研究では、既存のリン吸着剤を内服している血液透析患者へスクロオキシ水酸化鉄を追加することによる消化器症状の変化を調査した。下痢スコアを除くその他の項目別スコアは変化が認められず、副作用による内服継続が困難となる症例も認められなかった。下痢スコアは投与開始 4 週後より有意に改善し、8 週後でも継続的に改善していた (**Fig. 18-b**)。本研究では、調査期間中において便秘薬の処方量に変更していないが、患者により自己調整されていた可能性がある。便秘薬を含め客観的な症状改善を評価すべきであるが、便秘薬の投与量は患者間で種類、投与量、投与時間等が異なり (**Table 11**)、切り替え前後における変化を評価することは困難であった。血液透析患者は便秘症状の訴えが強く、過剰な便秘薬を内服することにより便秘と下痢を繰り返すような場合がある。本研究において便秘薬の減量が行われたかどうか明らかではないが、スクロオキシ水酸化鉄の追加投与により下痢スコアが改善された機序としてはそのような要因も考えられる。

本研究において、既存のリン吸着剤の内服ではコントロール困難な高リン血症に対してスクロオキシ水酸化鉄を併用することは血清リン値を低下させることができ、かつ、下痢症状の改善が認められた。少数例での報告ではあるがスクロオキシ水酸化鉄を含めたリン吸着剤の併用は血液透析患者において有用である。

総括

本研究では、腎機能低下患者、とりわけ透析患者の薬物療法の適正化において、実臨床での使用成績を基に医薬品使用の評価を行った。その結果、いくつかの有用な知見が得られたので以下に総括する。

第1章では、腹膜透析患者における出口部感染症に対するセファレキシンの推奨投与量が国内と海外のガイドラインでその記載が異なる注目し、海外での推奨投与量である 500 mg を1日2回投与での安全性と有効性について後方視的に調査した。その結果、海外のガイドラインでの推奨投与量において明らかな副作用は認められず、有効かつ安全に投与可能である可能性が明らかとなった。

第2章では、腎機能低下患者の CDAD に対するメトロニダゾールの投与量は常用量を用いるべきか減量すべきかは明らかではない。そこでメトロニダゾールの減量が治療効果に与える影響を後方視的に調査した。体表面積未補正の推算糸球体濾過速度が 10 mL/min 未満もしくは血液浄化療法の患者を「重症腎機能低下群」、それ以上を「対照群」とし、重症腎機能低下群にはメトロニダゾールを減量して投与し比較した結果、両群間で治療の有効率、再発率に差は認められなかった。本研究により重症腎機能低下患者に対するメトロニダゾールの減量は治療効果に影響を与えないことが明らかとなった。

第3章では、高リン血症治療においてセベラマー塩酸塩から炭酸ランタンへ切り替えることにより消化器症状が経時的にどのように変化するか調査した。炭酸ランタンへの切り替えは便秘症状を2週間で自覚的に改善させた。加えて 52 週間後においても継続して改善させていた。調査期間中、血清リン値の上昇は認められなかったため炭酸ランタンへの切り替えは透析患者の QOL の改善に寄与出来ることが明らかとなった。

第4章では、新規の高リン血症治療剤であるスクロオキシ水酸化鉄は副作用に下痢が多いことに着目し、副作用に様々な消化器症状が多い既存のリン吸着剤との併用による消化器症状と血清リン値の経時的変化を調査した。その結果、両剤の併用により良好な血清リン値低下効果と下痢スコアの改善が認められた。血清リン値のコントロールに難渋する症例ではスクロオキシ水

酸化鉄の追加投与は有効である。

以上、本研究では、腹膜透析患者のカテーテル出口部感染症に対するセフアレキシム、重症腎機能低下患者の CDAD に対するメトロニダゾール、血液透析患者の CKD-MBD に対する炭酸ランタンとスクロオキシ水酸化鉄について、実臨床での使用成績を基に評価を行った。

病院薬剤師として患者のベッドサイドで活動をしていると様々な **Clinical Question** を思い浮かべる。それら **Clinical Question** が文献検索などで解決できない場合、時に **Research Question** として自ら解決する必要がある。本研究は、病院薬剤師として実臨床の現場で生まれた **Clinical Question** を **Research Question** として実臨床での使用成績を基にデータ解析を行い、得られた結果をまとめたものである。それぞれの研究にいくつかの限界はあるが、限定された条件の中で新たな知見を得ることができた。今後病院薬剤師がさらに患者との距離を縮めていく中で、得られた疑問を自ら実証し、得られた結果を実臨床にフィードバックすることが最適な薬物療法の提供に貢献できると考える。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室教授 杉山正先生に深甚なる謝意を表します。

研究を進めるための環境を整備していただくとともに御懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました JA 愛知厚生連海南病院薬剤部長 杉浦洋二先生に深く感謝の意を表します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室准教授 林秀樹先生に深く感謝します。

また、本研究にご協力を賜りました JA 愛知厚生連海南病院 腎臓内科 鈴木聡先生、JA 愛知厚生連海南病院薬剤部、腎臓内科、血液浄化センター、ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座実践社会薬学研究室の各位に感謝の意を表します。

最後に、元気な体に産んでいただいた両親、頑張る元気を分けてくれた長女、そして勉学に励むことを理解し陰ながら支えてくれた妻に心から感謝します。

略語一覧

Alb	serum albumin (血清アルブミン)
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
APD	automated Peritoneal Dialysis (自動腹膜透析)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BW	Body weight
CAPD	continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (持続携行式腹膜透析)
CD	<i>Clostridium difficile</i> (クロストリジウム・ディフィシル)
CDAD	<i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea (<i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症)
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常)
Cr	serum creatinine (血清クレアチニン)
CRP	C-reactive protein (C 反応性タンパク)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eGFR	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体濾過量)
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
HD-Kt/V	hemodialysis-Kt/V
ISPD	International Society for Peritoneal Dialysis (国際腹膜透析学会)
MSSA	methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
nPCR	normalized protein catabolic rate (標準化蛋白異化率)
Peritoneal dialysis-creatinine clearance	P-CCr
P-Kt/V	Peritoneal dialysis-Kt/V
QOL	quality of life (生活の質)
Renal-creatinine clearance	R-CCr
R-Kt/V	Renal-Kt/V
WBC	white blood cell (白血球)

引用文献

- 1) 政金生人, 中井滋, 尾形聡, 木全直樹, 花房規男, 濱野高行, 若井建志, 和田篤志, 新田孝作, わが国の慢性透析療法の現状(2014年12月31日現在), 透析会誌, **49**, 1-34 (2015).
- 2) Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama J, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T, Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, *Japanese Society for Dialysis Therapy*, **17**, 247-288 (2013).
- 3) Yasuda G, Shibata K, Takizawa T, Ikeda Y, Tokita Y, Umemura S, Tochikubo O, Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients, *America journal of kidney diseases*, **39**, 1292-1299 (2002).
- 4) Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bemardini J, Figueiredo AE, Gupta A, Johnson DW, Kuijper EJ, Lye WC, Salzer W, Schaefer F, Struijk DG, Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update, *Peritoneal Dialysis International*, **30**, 393-423 (2010).
- 5) 日本腎臓学会編, CKD 診療ガイド 2012, 東京, 東京医学社, 2012; 101-128
- 6) 日本腎臓病薬物療法学会編, 日本腎臓病薬物療法学会誌, **4**, 84 (2015)
- 7) 大野博司, 高齢者における抗菌薬の考え方, 使い方 経口薬編, 日老医誌, **48**, 451-456 (2011).
- 8) Bailey A, Walker A, Hadley A, James DG, Cephalexin-a new oral antibiotic, *Postgraduate Medical Journal*, **46**, 157-158 (1970)
- 9) 日本透析医学会編, 慢性血液透析用バスキュラーアクセスの作製および修復に関するガイドライン, 透析会誌, **44**, 855-937 (2011).
- 10) Ding Y, Liu W, Jia Y, Lu C, Jin X, Yang J, Zhu Y, Yang L, Song Y, Ding L, Wen A, Effects of amlodipine on the oral bioavailability of cephalexin and cefuroxime axetil in healthy volunteers, *The Journal of Clinical Pharmacology*, **53**, 82-86 (2013).

- 11) Madaras-Kelly K, Michas P, George M, May MP, Adejare A, A randomized crossover study investigating the influence of ranitidine or omeprazole on the pharmacokinetics of cephalexin monohydrate, *The Journal of Clinical Pharmacology*, **44**, 1391-1397 (2004).
- 12) Ding Y, Jia YY, Li F, Liu WX, Lu CT, Zhu YR, The effect of staggered administration of zinc sulfate on the pharmacokinetics of oral cephalexin, *The Journal of Clinical Pharmacology*, **73**, 422-427 (2012).
- 13) Jayasagar G, Krishna KM, Chandrasekhar K, Madhusudan RY, Effect of cephalexin on the pharmacokinetics of metformin in healthy human volunteers, *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, **19**, 41-48 (2002).
- 14) 日本化学療法学会抗微生物薬安全性評価基準検討委員会, 抗微生物薬安全性評価, 日化療会誌, **58**, 484-493 (2010).
- 15) 政金生人, 長谷川毅, 尾形聡, 木全直樹, 中井滋, 花房規男, 濱野高行, 若井建志, 和田篤志, 新田孝作, 腹膜透析 (PD) レジストリ2014 年末調査報告, 透析会誌, **49**, 35-45 (2016).
- 16) 広重欣也, 孫田淑代, 秋吉睦子, 園田敏子, 木村文男, 吉永みどり, 大谷晃, 腹膜透析患者の出口部感染に対するムピロシン鼻腔内塗布の効果, 透析会誌, **33**, 1321-1324 (2000).
- 17) Fijter CW, Wee PM, Oe LP, Verbrugh HA, Intraperitoneal ciprofloxacin and rifampicin versus cephradine as initial treatment of (C)APD-related peritonitis: a prospective randomized multicenter comparison (CIPPER trial), *Peritoneal Dialysis International*, **21**, 480-486 (2011).
- 18) 日本透析医学会編, 腹膜透析ガイドライン, 透析会誌, **42**, 285-315 (2009).
- 19) Tack KJ, Keyserling CH, McCarty J, Hedrick JA: Study of use of cefdinir versus cephalexin for treatment of skin infections in pediatric patients. The Cefdinir Pediatric Skin Infection Study Group, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **41**, 739-742 (1997).
- 20) Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, Lederman M, Parmar S, Filbin MR, Hooper DC, Camargo CA Jr., Clinical Trial: Comparative Effectiveness of Cephalexin Plus Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Cephalexin Alone for Treatment

- of Uncomplicated Cellulitis: A Randomized Controlled Trial, *Clinical Infectious Diseases*, **56**, 1754-1762 (2013).
- 21) Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB, A comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity, *Clinical Infectious Diseases*, **45**, 302-307 (2007).
 - 22) Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS, Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections, *The American journal of gastroenterology*, **108**, 478-498 (2013).
 - 23) Houghton GW, Dennis MJ, Gabriel R, Pharmacokinetics of metronidazole in patients with varying degrees of renal failure, *British journal of clinical pharmacology*, **19**, 203-209 (1985).
 - 24) David NG, Henry FC, George ME, Michael SS, Andrew TP, “日本語版 Sanford 感染症治療ガイド 2014”, 第 44 版, ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 2014, pp.302-315.
 - 25) 青木眞, “レジデントの感染症診療マニュアル(第 2 版)”, 医学書院, 東京, 2009, pp.690-699.
 - 26) Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S, Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease, *JAMA*, **294**, 2989-2995 (2005).
 - 27) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY, Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization, *New England Journal of Medicine*, **351**, 1296-1305 (2004).
 - 28) Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP, Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease, *New England Journal of Medicine*, **363**, 1909-1917 (2010).
 - 29) Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S, Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy, *Cadian Medical Association Journal*,

- 175**, 745-748 (2006).
- 30) Keddiss MT, Khanna S, Noheria A, Baddour LM, Pardi DS, Qian Q, Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease, *Mayo Clinic Proceedings*, **87**, 1046-1053 (2012).
 - 31) Khanna S, Aronson SL, Kammer PP, Baddour LM, Pardi DS, Gastric acid suppression and outcomes in *Clostridium difficile* infection : a population-based study, *Mayo Clinic Proceedings*, **87**, 636-642 (2012).
 - 32) Brecher SM, Novak-Weekley SM, Nagy E, Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infections : there is light at the end of the colon, *Clinical infectious diseases*, **57**, 1175-1181 (2013).
 - 33) C.P. Kelly, J.T. LaMont, *Clostridium difficile*-More Difficult Than Ever, *New England Journal of Medicine*, **359**, 1932-1940 (2008).
 - 34) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM, Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis, *The Journal of the American society of nephrology*, **15**, 2208-2218 (2004).
 - 35) Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T, Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, *Japanese Society for Dialysis Therapy*, **17**, 247-288 (2013).
 - 36) Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, Sprague SM, Goldfarb S, KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD), *American journal of kidney diseases*, **55**, 773-799 (2010).
 - 37) Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM, Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients, *Kidney International*, **71**, 438-441 (2007).
 - 38) Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, Ling BN, Chasan-Taber S, Dillon MA, Blair AT, Burke SK, Effects of sevelamar and

- calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients, *Kidney International*, **72**, 1130–1137 (2007).
- 39) Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA, RenaGel, a nonabsorbed calcium-and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone, *Kidney International*, **55**, 299-307 (1999).
 - 40) Hatakeyama S, Murasawa H, Narita T, Oikawa M, Fujita N, Iwamura H, Mikami J, Kojima Y, Sato T, Fukushi K, Ishibashi Y, Hashimoto Y, Koie T, Saitoh H, Funyu T, Ohyama C, Switching hemodialysis patients from sevelamar hydrochloride to bixalomer: a single-center, nonrandomized analysis of efficacy and effects on gastrointestinal symptoms and metabolic acidosis, *BMC Nephrology*, **14**, 222 (2013).
 - 41) Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: the Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study), *Kidney International*, **65**, 1914–1926 (2004).
 - 42) Akatsuka T, Mochizuki T, Koike T, Buffering effects of calcium carbonate as clarified by sevelamar hydrochloride monotherapy, *Japanese Society for Dialysis Therapy*, **12**, 216–225 (2008).
 - 43) Zhang C, Wen J, Li Z, Fan J, Efficacy and safety of lanthanum carbonate on chronic kidney disease–mineral and bone disorder in dialysis patients: a systematic review, *BMC Nephrology*, **14**, 226 (2013).
 - 44) Svedlund J, Sjodin I, Dotevall G, GSRS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease, *Digestive Diseases and Sciences*, **33**, 129-134 (1988).
 - 45) Chan WL, Rounsley K, Chapman E, Collings K, Dale C, De Waal S, Patel V, Tanner J, Turner E, Moore J, Borrows R, Lanthanum carbonate is an effective hypophosphatemic agent for hemodialysis patients intolerant of other phosphate binders, *The journal of renal nutrition*, **20**, 270-277 (2010).
 - 46) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R, Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients, *Clinical journal of the American society of nephrology*, **4**, 1089-1096 (2009).

- 47) Suzuki D, Ichie T, Hayashi H, Sugiura Y, Sugiyama T, Gastrointestinal symptoms after the substitution of sevelamer hydrochloride with lanthanum carbonate in Japanese patients undergoing hemodialysis, *Pharmazie*, **70**, 522-526 (2015).
- 48) Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, Lisk LJ, Sprague SM, A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients, *Kidney International*, **86**, 638-647 (2014).
- 49) Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, Terao A, Akizawa T, Efficacy and safety of sucroferriic oxyhydroxide compared with sevelamer hydrochloride in Japanese haemodialysis patients with hyperphosphataemia: A randomised, open-label, multicentre, 12-week Phase III study. *Nephrology*, doi: 10.1111/nep.12891 (2016).
- 50) Shigematsu T, Lanthanum Carbonate Group, Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia, *Clinical Nephrology*, **70**, 404-410 (2008).
- 51) Negri AL, Urena Torres PA, Iron-based phosphate binders: do they offer advantages over currently available phosphate binders?, *Clinical Kidney Journal*, **8**, 161-167 (2015).